

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N^o 886

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice HAMBURGER

Né le 14 septembre 1895 à Paris
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

L'ISO-AGGLUTINATION

GROUPES SANGUINS

DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

Président : M. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAUVIGNE, 2

1927

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice HAMBURGER

Né le 14 septembre 1895 à Paris

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

L'ISO-AGGLUTINATION

GROUPES SANGUINS

DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

Président : M. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1927

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médicale chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BAITHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	N ..
Clinique médicale.	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J -L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire.	ROUVIÈRE.
Professeur sans chaire.	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . .	Pathologie médicale
AUBERTIN . .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN . .	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE . . .	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT . . .	Pathologie chirurgicale.
CHABROL . . .	Pathologie médicale.
CHAMPY . . .	Histologie.
CHIRAY . . . }	Pathologie médicale.
CLERC }	
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG . .	Anatomie pathologique
DOGNON . . .	Physique.
DONZELOT . .	Pathologie médicale.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER . .	Pathologie médicale.
GARNIER . . .	Pathologie expérimentale.
GATELLIER . .	Pathologie chirurgicale.
HARVIER . . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.

MM

HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL . . .	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE . . .	Oto rhino-laryngologie
LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE . .	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU . . .	Pathologie chirurgicale
METZGER . . .	Obstétrique.
MONDOR . . .	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
PHILIBERT . .	Bactériologie.
QUENU	Pathologie chirurgicale
RICHEL Fils . .	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY RA-	
DOT (Pasteur)	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL . .	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT . .	Pathologie médicale
GUÉNIOT . . .	Obstétrique.

MM.

RETTERRER . .	Histologie.
TANON	Pathologie médicale.

IV. — AGREGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE . . .	} Clinique chirurgicale.	LÉRI	} Clinique médicale.
AUVRAY . . .		LÉPER	
CHEVASSU . . .		MOCQUOT . . .	} Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale	PROUST	
LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ . . .	
LEREBoullet . . .	Clinique médicale infan- tile.	VILLARET . . .	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirme- adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	
LEDoux-LEBARD	
	Stomatologie.
	Education physique.
	Radiologie clinique.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni im-
pro-
bation.*

A MES PARENTS

A MA FEMME

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-PÈRE

LE DOCTEUR VICTOR WALLICH

Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD

Secrétaire général de l'Académie de Médecine

*Qui nous fait l'honneur de présider
cette thèse, en témoignage de notre
profonde reconnaissance et de notre
admiration.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT DEBRÉ

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

*Témoignage de notre profonde grati-
tude, et de notre respectueux dévou-
ment,*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

Stages

M. LE PROFESSEUR H. HARTMANN.

M. LE PROFESSEUR ROGER, Doyen de la Faculté de Médecine.

Externat

M. LE DOCTEUR E. RIST.

M. LE DOCTEUR O. JOSUÉ (*in memoriam*).

Internat provisoire

M. LE PROFESSEUR FRANCIS RATHERY.

Internat

M. LE DOCTEUR P. MATHIEU. M. LE DOCTEUR MILHIT.

M. LE PROFESSEUR ACHARD.

M. LE DOCTEUR PAISSEAU. M. LE DOCTEUR BOIDIN.

M. LE DOCTEUR BENSAUDE. M. LE DOCTEUR DEBRÉ.

A MM. LES DOCTEURS A. SIREDEY, Membre de l'Académie de Médecine ; LÉVY-SOLAL, Professeur agrégé, Accoucheur des Hôpitaux ; A. CAIN, MOREAU, CHEVALLIER, FLANDIN, A. LEBLANC. Médecins des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURER

TRAVAUX DU MÊME AUTEUR

Hémophilie acquise guérie par le traitement spécifique. Hématome sus-hyoïdien (en collaboration avec MM. G. PAISSEAU et CAYLA), *Société Médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1925.

Cyanose et insuffisance ventriculaire droite (en collaboration avec MM. G. PAISSEAU et OURY), *Société Médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1925.

Myosite ossifiante (en collaboration avec MM. G. PAISSEAU et DARBOIS), *Société Médicale des Hôpitaux*, 6 novembre 1925.

Ostéopériostite fémorale et tabès (en collaboration avec M. G. PAISSEAU), *La Médecine*, juillet 1925.

Artérite oblitérante de l'humérale, sympathectomie périartérielle (en collaboration avec M. A. CAIN), *Société Médicale des Hôpitaux*, 23 avril 1926.

Groupes sanguins du nourrisson (en collaboration avec M. Robert DEBRÉ), *Société de Biologie*, 8 mai 1926

INTRODUCTION

L'isoagglutination est le phénomène qui se produit lorsque l'on met les hématies d'un sujet en contact avec un sérum humain d'un autre individu. Les globules rouges s'accolent, forment de gros agglutinants qui témoignent de l'isoagglutination. Ce phénomène résulte de l'incompatibilité d'un sang humain pour un autre.

Mais il ne se produit pas d'une manière régulière. S'il est absent, on dit que les deux sangs confrontés appartiennent au même groupe sanguin.

Il existe en effet plusieurs catégories sanguines, distinguées par cette agglutination des globules rouges sous l'influence du plasma d'un autre sujet.

L'isoagglutination met donc en relief un fait jusqu'alors mal connu ; l'incompatibilité d'un homme pour un autre homme. La preuve en a été donnée par les accidents des transfusions de sang, faites sans recherches préalables des compatibilités du donneur par rapport au receveur. Dans ces conditions, on a pu observer des accidents graves, mortels même ; c'est dire que la différence sanguine entre deux sujets peut être considérable et

que l'intolérance de l'homme pour une substance humaine est souvent absolue.

Celle-ci du reste ne résulte pas seulement lors de l'introduction directe dans la circulation, de sang, comme c'est le cas des transfusions sanguines, mais aussi lorsque l'on introduit par voie sous-cutanée un sérum humain à un autre sujet. Le fait s'est révélé à MM. Robert Debré et Bonnet, dans l'application de la sérothérapie préventive de la rougeole et de la coqueluche, par des sérums de convalescents. Ils signalent qu'après l'injection dans 2 ou 3 % des cas (le taux est faible mais l'isoagglutination elle-même n'est pas constante) on peut constater « un œdème local avec douleur et rougeur autour du point d'inoculation » et ces auteurs ajoutent ce point particulier, auquel nous attachons un grand intérêt, « les symptômes apparaissent souvent dans les premières heures qui suivent l'inoculation et durent de 24 à 48 heures ». A côté de ces troubles locaux ils signalent la fièvre à 38°, 39° et même 40°, malaise, agitation, insomnie. Or le caractère immédiat, sans période d'attente, de ces incidents à la suite de la sérothérapie, rapproche ces phénomènes des accidents de la transfusion du sang, qui, lorsqu'ils sont graves, sont immédiats et reconnaissent l'incompatibilité sanguine comme cause.

Il y a donc là une intolérance identique à celle qui peut être consécutive à l'injection d'une substance de provenance étrangère à l'homme, les réinjections de sérum de cheval suivies d'incidents de ce genre sont trop connues pour y insister.

Rappelons que l'isoagglutination ne se produit que s'il y a mélange de sang appartenant à des groupes différents, donc les accidents des transfusions faites au hasard sans test préalable, tout comme les injections de sérums humains à l'homme, ne surviennent que dans un nombre limité de circonstances.

Ces constatations étant faites, on ne sera guère surpris que le tissu sanguin n'est pas seul à différer d'un sujet à un autre, tous deux de même espèce (tant chez l'homme que chez les animaux).

Les greffes tissulaires chez l'homme en sont une preuve, mais on n'a pas un témoignage correspondant à l'isoagglutination et seule l'expérience permet cette distinction d'un homme à un autre pour ce qui est des tissus de l'organisme.

On peut à cette occasion citer quelques faits de l'étude des greffes qui reste encore imprécise.

On sait que le succès d'une greffe faite à un sujet d'une espèce, d'un tissu provenant d'un individu d'une autre espèce, est tout à fait incertain. Il s'agit d'une hétéro greffe. Mais contrairement à l'idée première qui vient à l'esprit, la greffe d'homme à homme n'est pas toujours fructueuse, tandis que « l'auto-greffe », si l'on peut dire, véritable transplantation de tissu chez un même sujet est au contraire d'un bien meilleur rendement.

Ayant admis ces faits quelques auteurs en cherchèrent la raison. Loebe a eu le mérite d'insister sur un rapprochement existant entre cette intolérance tissulaire et l'incompatibilité sanguine des sujets en expé-

rience. Ce fait paraît ressortir des opérations de Dyke, Schawan, Masson. Il résulte de leurs travaux que pour réussir une greffe, il ne paraît pas nécessaire que les sujets appartiennent au même groupe sanguin. Il suffit, d'après eux, qu'il ne se produise pas d'agglutination entre les hématies du donneur de tissu et le sérum du sujet receveur de ce tissu, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas d'incompatibilité sanguine.

Lattès cite l'opération de Dyke, qui chez un sujet de groupe I (Jansky) greffe un premier tissu provenant d'un individu de groupe II et pratique une seconde greffe d'un sujet groupe I, cette dernière est la seule à prendre, l'autre est éliminée.

Schawan admet plus encore et considère que l'on trouve un type de sujet donneur universel de tissus greffables, comme il existe des donneurs universels de sang.

En tous les cas, on ne connaît pas de phénomène analogue à l'isoagglutination, qui permette de reconnaître ces donneurs universels de tissus.

Malheureusement les faits ne sont pas encore établis avec cette précision et les auteurs précédents ont des contradicteurs : Ingerbrigsten ne croit pas au parallélisme entre la compatibilité sanguine des sujets, et dans ce cas « suppose une modification des phénomènes d'agglutination au niveau même de la plaie infectée. »

L'isoagglutination résulte donc d'agglutinines du sérum, actives vis-à-vis de certaines hématies humaines. Mais le sang humain est capable d'agglutiner des glo-

bules rouges d'espèces étrangères, grâce à sa propriété d'hétéro-agglutination. Enfin, à titre exceptionnel, sans doute, ou du moins dans des circonstances particulières du milieu, le sérum humain, d'un sang donné, peut agglutiner ses propres globules, il s'agit de l'auto-agglutination. Il appert nettement qu'il existe trois phénomènes voisins : *iso, hétéro, auto agglutination pour un même sang*. Mais seule l'isoagglutination est fixe, immuable, spécifique, individualisant le sujet, tandis que l'hétéro-agglutination est très variable, et que l'autoagglutination peut dépendre et n'apparaître que lors de modifications pathologiques ou expérimentales, le froid par exemple.

C'est précisément grâce à ce caractère spécifique de l'isoagglutination que l'on peut la prendre pour base d'une classification parmi les sangs humains, comme du reste chez certaines espèces animales. C'est également sa spécificité qui permet de lui rapporter l'intolérance de l'homme pour les substances d'un autre homme.

L'isoagglutination est de connaissance relativement récente, car la première description de Creite en 1869 n'a guère eu de répercussion et ce n'est que depuis vingt ans qu'elle a gagné un terrain considérable, prenant, du fait des transfusions sanguines, une place importante.

Comme le font souvent les notions nouvelles, basées sur un fait bien établi, l'isoagglutination inspira de nombreux pathologistes ; elle fut aussi le point de départ d'hypothèses qui restent encore à vérifier. C'est

ainsi que les médecins légistes admettent que les caractères sanguins permettent d'identifier un sang humain et son groupe ; le problème de l'hémolyse, paraissant bien connu, doit être envisagé à nouveau, puisque toute lyse est précédée d'agglutination globulaire (Bordet).

Enfin citons parmi les hypothèses hasardeuses, sans doute, mais séduisantes et dont les conséquences peuvent être d'intérêt, celle qui concerne la prédisposition aux tumeurs malignes.

Johannsen, au Danemark trouve que les sujets cancéreux, quelle que soit la localisation de la tumeur se rangent souvent dans 2 catégories sanguines IV et II (Jansky) et qu'il existe au contraire peu de sujets cancéreux du groupe I (Jansky) cependant le plus répandu des groupes.

Weitzner en Allemagne, et Bendien en Hollande rapportent des observations analogues avec prédispositions pour les sujets du groupe IV et II.

Sans doute d'autres auteurs Sixten Hesser et Buchanan discutent avec leurs statistiques — et il faudra des études établies sur un nombre considérable de sujets pour conclure. Du reste nous avons déjà indiqué que l'isoagglutination différencie les sangs les uns des autres, mais non pas les tissus entre eux.

Par ces quelques considérations préalables on entrevoit que l'isoagglutination, phénomène spécifique, trouvera sans doute, des applications nombreuses et très diverses.

L'objet essentiel de cette thèse sera l'étude de l'état du sang du nouveau-né, et du jeune enfant quant à son groupe sanguin ; est-il celui de ses parents, y a-t-il une influence maternelle plus spéciale, peut-il prendre place dans les divisions établies pour l'adulte, enfin l'isoagglutination se produit-elle avec une intensité analogue à celle observée chez l'adulte ?

Ces problèmes ne peuvent être envisagés avec netteté qu'après une étude préalable de l'isoagglutination et des conditions qui la font varier chez l'adulte.

Enfin, comme dans toute étude expérimentale, cette thèse doit comporter un chapitre de technique.

Il nous est particulièrement agréable en débutant l'étude projetée, de nous souvenir que notre maître le docteur ROBERT DEBRÉ nous a orienté vers le sujet de cette thèse. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'aide éclairée qu'il nous apporta en inspirant l'expérimentation, qui sera exposée par la suite.

I. — ISO-AGGLUTINATION

Historique. — Conception classique des groupes.

— Pluralité des groupes sanguins. — Action de la température. — Changement de groupe.

— Propriétés quantitatives des éléments d'iso-agglutination. — La pseudo-agglutination. —

Nature des agglutinines. — Conséquences pratiques de l'iso-agglutination.

HISTORIQUE

La conception des groupes sanguins de l'adulte telle que nous l'exposerons plus loin n'a pas été imaginée primitivement en vue de la transfusion sanguine qui n'en est que l'application pratique essentielle.

En réalité ce n'est que peu à peu que cette théorie prit l'aspect actuel. Elle repose entièrement sur le phénomène de l'isoagglutination. Celle-ci fut observée, il y a longtemps déjà, par Creite en 1869, qui découvrit les hémagglutines dans les sérums normaux. Cette constatation ne fut pas vite suivie d'autres recherches, elle tomba dans l'oubli. Il faut attendre la communication de Shattock à la Pathological Society de Londres en mai 1899 pour trouver un nouveau travail sur les agglutinines des sérums vis à vis des hématies : Shattock observa ces faits expérimentaux chez des sujets malades : il trouvait que les sérums d'érysipélateux, de typhiques, de rhumatisants agglutinaient rapidement, les hématies d'individus sains. Il admettait aussi que les hémagglutinines apparaissaient parallèlement aux agglutinines bactériennes.

La tendance de l'époque fut de considérer l'isoagglutination comme un phénomène pathologique. Landsteiner

rapportait des observations du même genre ; Grunbaum signalait aussi que les sérums de typhiques agglutinaient les globules rouges de sujets malades, sans agglutiner les globules rouges de typhiques, d'où la conception d'une nouvelle méthode diagnostique pour reconnaître une fièvre typhoïde. Des observations analogues furent faites chez les scarlatineux.

En France, Camus et Pagniez en 1901 apportent les premières observations sur l'agglutination des hématies ; mais ils croyaient que, seuls, les sérums de sujets malades, possédaient de telles propriétés (65 % des cas). Ils ne précisaient pas les conditions dans lesquelles l'agglutination se produisait.

Puis une grande incertitude régna sur cette notion nouvelle car les résultats étaient contradictoires.

Grixoni (1901) ne croyait pas à l'isoagglutination chez un sujet sain. Eisenberg ne la trouve que dans 1 cas sur 10, Donath (1901) dans 1/3 des sangs étudiés, Ascoli dans 2/3 des cas. Domenico Pace la croyait inconstante. Mais l'année suivante (1902) Decastello et Sturli trouvèrent l'isoagglutination aussi fréquemment avec des sérums normaux que pathologiques. Landsteiner reprenant ses travaux eut le mérite de montrer que l'isoagglutination est une propriété de nombreux sérums, normaux comme pathologiques, et nous arrivons ainsi plus près des faits actuellement admis.

Landsteiner, en effet, intitula son article, « des phénomènes d'agglutination du sang humain normal » (1901). Il rappelle tout d'abord que dans ses précédents travaux il avait observé l'agglutination chez des sujets malades,

Il croyait à l'existence d'une relation entre elle et le phénomène d'hémolyse des sangs pathologiques, étudiée antérieurement par Maragliano en 1892 parce que l'agglutination et la lyse « se modifient souvent et parallèlement ».

Nous savons actuellement que ces vues sont confirmées par Bordet, qui considère que l'hémolyse des hématies est toujours précédée par l'agglutination des globules lysés.

Landsteiner rappelle également dans cet article que le terme d'isoagglutination fut créé par Ehrlich et Morgenroth (1900) qui produisirent expérimentalement des isolysines et isoagglutinines en injectant du sang à l'animal.

Enfin l'auteur apporte les tableaux résumant ses recherches pour établir chez les sujets sains les différents groupes sanguins qui, d'après ses expériences, s'élevaient au nombre de trois. Il nous paraît intéressant de reproduire l'un de ces tableaux.

Landsteiner prend six échantillons de sang dont il sépare globules rouges et sérum.

TABLEAU I (1)

		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
SÉRUMS	Dr St.....	—	+	+	+	+	—
	Dr P.....	—	—	+	+	—	—
	Dr Sturl..	—	+	—	—	+	—
	Dr E.....	—	+	—	—	+	—
	Zav.....	—	—	+	+	—	—
	Laud.....	—	+	+	+	+	—
GL. R.....	Dr St.....						
	Dr P.....						
	Dr Sturl..						
	Dr E.....						
	Zav.....						
	Laud.....						

(1) + = agglutination ; — = pas d'agglutination.

On en concluait que les épreuves (1) et (6) étaient identiques et constituaient un groupement, (3) et (4) un second ; enfin (2) et (5) une troisième catégorie.

Il divise les trois possibilités de la façon suivante : dans certains cas (groupe A) le sérum réagit sur les globules rouges d'un autre groupe (B) sans agir sur ceux du groupe A. De plus les globules rouges A sont agglutinés par le sérum B. Dans le 3^e groupe C le sérum agglutine les globules R. de A et de B tandis que les globules rouges C ne sont attaqués ni par le sérum A ni par celui de B :

TABLEAU II

		HÉMATIES		
		A	B	C
SÉRUMS.....	A	—	+	—
	B	+	—	—
	C	+	+	—

On peut donc dire qu'il existe 2 agglutinines contenues l'une en A, l'autre en B, les deux dans C.

Ce travail, fondamental, montre que l'isoagglutination se rencontre dans les sangs de sujets normaux, qu'il y a 3 groupes sanguins et 2 substances agglutinantes.

On admettait peu à peu la notion nouvelle d'hémoagglutinines dans les sérums de sangs normaux. Langer en 1902 trouva l'hémoagglutinine chez les sujets sains comme les sujets malades. D'autres confirmations de ces faits furent apportées par Capogrossi, Bezzola ; Hektoen obtint 90% d'hémoagglutination par le mélange sérum-

hématies deux heures à l'étuve puis une heure à la glacière.

Dudgeon cependant revint aux sangs pathologiques et compara le sang de sujets sains et de sujets malades : le sérum des premiers agglutinait des globules rouges des seconds et inversement.

Cependant depuis Landsteiner qui décrivit 3 groupes sanguins, aucune autre classification ne fut proposée jusqu'aux travaux de Decastello et Sturli qui, après une étude portant sur 155 sangs différents, complèrent 4 cas qui ne correspondaient à aucun des 3 groupes de Landsteiner. Cette catégorie nouvelle avait pour caractéristique de posséder un sérum totalement inactif vis-à-vis des hématies des autres groupes.

Hektœn retrouva cette nouvelle catégorie sanguine. Mais c'est seulement en 1907 que Jansky décrivit formellement les quatre groupes sanguins qu'il désigne par les chiffres I, II, III, et IV, dont les 3 premiers correspondaient à ceux de Landsteiner, le 4^e à celui de Decastello et Sturli.

Cette première description, encore actuellement admise dans un ensemble, passa inaperçue. En 1909, W. L. Moss ignorant le travail de Jansky, donna une description analogue des 4 groupes sanguins. Mais dans laquelle le groupe n° 1 correspondait au groupe n° 4 de Jansky et inversement.

Les caractères sanguins qui fixent une individualité à un sujet donné, devaient être comparés aux autres sujets de sa famille ainsi qu'à ceux de leurs ascendants. Langer (1903) Hektœn (1907) montrèrent que les isoaggluti-

nines n'étaient pas les mêmes chez les individus d'une génération donnée. Cependant les parents semblaient transmettre à leurs descendants certaines isoagglutinines. Ottenberg et Epstein, puis Von Dungern et Hirschfeld déduisirent par de patients travaux que les isoagglutinines étaient transmises suivant les lois de Mendel.

Les isoagglutinines n'appartiennent pas en propre au sang : P. E. Weil et Isch-Wall les ont retrouvées dans divers liquides de l'organisme : liquides pleuraux ou péritonéaux inflammatoires ou mécaniques. Dans un cas de liquide pleural observé par ces auteurs, les isoagglutinines apparaissaient par intermittence. Happ décrivit dans le lait des isoagglutinines analogues à ceux du sang de la mère.

On voit donc que les hémagglutinines existent dans les diverses humeurs de l'organisme. Néanmoins il importe d'insister sur le fait qu'elles ne sont constantes que dans le sérum sanguin.

Rôle des hématies. — A côté de cette propriété des humeurs et des sérums, il existe une seconde propriété indispensable à l'isoagglutination qui est l'avidité des hématies à fixer ces agglutinines.

Les globules rouges en effet doivent contenir une substance adhérente à eux, qui permet au sérum actif de les agglutiner. Tout se passe dans cette réaction comme si l'agglutinine ou les agglutinines du plasma immobilisent, puis agglutinent les globules rouges, à la condition que ceux-ci possèdent un « récepteur » *correspondant* à ces agglutinines.

Donc les deux éléments de l'isoagglutination sont les agglutinines des sérums et les agglutinogènes des hématies. Tels sont les termes sous lesquels on désigne les propriétés agglutinantes des sérums et des hématies.

Nous allons voir plus avant qu'il existe plusieurs agglutinines auxquelles, chez l'adulte, correspondent des agglutinogènes. C'est de cette combinaison primordiale que dérive la notion des divers groupes sanguins.

Ne sont considérés d'un même groupe que les sujets ayant les mêmes agglutinines et les mêmes agglutinogènes, de telle sorte qu'entre eux il ne peut y avoir d'incompatibilité sanguine.

Cette correspondance fixe, déterminée par les substances agglutinantes du sérum et des hématies, donne une spécificité, c'est-à-dire un caractère immuable à un sang considéré. Elle aboutit à ce que Lattès dénomme l'individualité sanguine.

CONCEPTION CLASSIQUE DES QUATRE GROUPES SANGUINS

Il nous reste maintenant à exposer la conception actuelle des 4 groupes sanguins, résultant des études de Landsteiner, Jansky et Moss.

Des quatre groupes, deux sont fréquemment rencontrés ce sont les groupes II et IV, le groupe III est plus rare, enfin le groupe I, le moins fréquent est, comme nous l'avons vu, longtemps resté ignoré.

Exposons tout d'abord leurs caractères spécifiques. Nous prenons comme nomenclature celle de Moss la plus répandue en France.

Groupe I. — Le sang correspondant au groupe I est tel que son sérum est inactif, car il ne contient aucune agglutinine. Ses hématies sont par contre agglutinées par tous les sérums, sauf par celui du groupe I ; c'est dire que ses globules rouges contiennent des agglutinogènes permettant l'action des sérums d'autres groupes.

Groupe II. — Le groupe II est celui dans lequel le sérum est actif c'est-à-dire agglutine les hématies du groupe I et celles du groupe III. Il contient donc l'agglutinine pour deux variétés de globules rouges.

Les hématies de ce groupe II sont agglutinées par des sérums III et IV.

Groupe III. — Le sérum du groupe III agglutine, nous l'avons vu, les hématies des groupes I et II et reste inactif vis-à-vis des hématies III et IV.

Les hématies III sont agglutinées par les sérums II et IV.

Groupe IV. — Enfin le groupe IV est constitué par un sérum actif, pour les globules rouges de I, II et III, inactif évidemment pour ceux de son groupe.

Au contraire nous n'avons pas vu de sérum agglutinant les hématies IV, c'est dire qu'elles ne possèdent aucun agglutinogène.

Mais ces explications sont longues et les auteurs ont

trouvé des schémas plus simples que nous allons rapporter.

Nous donnerons le tableau suivant de la terminologie de Moss :

TABEAU III

		SÉRUMS			
		I	II	III	IV
GLOBULES ROUGES.....	I	0	+	+	+
	II	0	0	+	+
	III	0	+	0	+
	IV	0	0	0	0

Si au contraire, et suivant l'usage américain on veut adopter la nomenclature de Jansky, il suffit de remplacer le groupe I de Moss par le n° IV de Jansky.

Déduction pour la transfusion sanguine. — On voit par ce schéma que le sérum I est inactif, ne contient pas d'agglutinine, on déduit de ce fait qu'un sujet du groupe I est susceptible de recevoir un sang quelconque, car les hématies injectées ne risquent pas d'être agglutinées, donc lysées par le plasma d'un sujet du groupe I. C'est le groupe des receveurs universels.

Au contraire le groupe IV a un sérum actif vis-à-vis de toutes les hématies ; par contre ses globules rouges sont inagglutinables, et injectées à d'autres individus ne seront pas agglutinées par le plasma du receveur, c'est dire qu'il s'agit du groupe donneur universel.

Le groupe II pourra recevoir du sang de II son propre groupe et de IV dont les hématies ne sont pas agglutinables par le sérum II. Il donnera à I et II car ses hé-

maties ne seront pas agglutinées par les sérums I et II. Enfin le groupe III pourra recevoir du sang des groupes III et IV pour la même raison et il recevra de I et III. Telles sont les conséquences pratiques en vue des transfusions sanguines de cette classification des sangs. En tenant compte de l'isoagglutination, cette théorie classique est pratiquement suffisante dans la plupart des cas.

Nous verrons plus loin en effet les difficultés de classer certains sangs qui n'entrent dans aucune des 4 catégories décrites, groupes, ambigus, incomplets, intermédiaires, et qui ont suscité de nouvelles recherches amoindrissant la théorie classique dans sa valeur absolue. Elle n'en reste pas moins actuellement la base de la détermination des groupes sanguins, et compte parmi ses défenseurs Lattès Mino et la plupart des auteurs français dont nous citerons spécialement Falgairolle.

Constitution des groupes sanguins. Théorie des agglutinines et des agglutinogènes.

Il a fallu supposer l'existence d'agglutinines et de propriétés d'agglutinabilité des globules rouges correspondants pour concevoir l'existence puis la classification des groupes sanguins. (V. Dungern et Hirschfeld).

En 1902 Decastello et Sturli et en 1907 Hektoen prouvent l'existence de 2 agglutinogènes A, B avec 2 agglutinines correspondantes α β par l'épreuve de l'absorption. (1)

Les globules rouges du groupe II contenant l'aggluti-

(1) Nous rapportons ces faits avec la nomenclature des auteurs qui est celle de Jansky. (Voir p. 33).

nogène (A) absorbent l'agglutinine α du sérum III, et l'agglutinine α du sérum I (Jansky, contenant $\alpha \beta$).

De même les globules rouges du groupe III (B) absorbent l'agglutinine β du sérum II et l'agglutinine β du sérum I ($\alpha \beta$ Jansky).

Cette conception ne fut pas admise d'emblée. Plusieurs hypothèses furent émises différant les unes des autres par le nombre supposé des substances agglutinantes et leur combinaison dans chaque sang : Moss dans une première étude admit l'existence de 3 agglutinines A B C auxquelles correspondaient 3 agglutinogènes ou récepteur a b c, existant dans chaque sang en proportions variables.

1^{re} HYPOTHÈSE DE MOSS.

TABLEAU IV

	Gl. Rouges agglutinogènes	Sérums agglutinines
Gr. I.....	a	absentes
» II.....	b	A C
» III.....	c	A B
» IV.....	absentes	A B C

Moss lui-même abandonna cette hypothèse après l'expérience de contrôle suivante : ayant mis en contact des hématies groupe I (a) avec du sérum IV (A B C) il constata que les hématies avaient absorbées toutes les agglutinines du sérum celui ci étant devenu inactif pour les globules rouges II et III. Or d'après le tableau précédent, les hématies I n'ont que l'agglutinogène a et pour absorber B et C il leur fallait les agglutinogènes b et c.

Moss imagina une seconde hypothèse établie avec les 6 éléments A B C, a b c.

2^e HYPOTHÈSE DE MOSS.

TABEAU V

Gr.		Gl. Rouges agglutinogènes	Sérums agglutinines
		a b c	absentes
»	I.....	b c	A
»	II.....	a c	B
»	III.....	absents	C

Moss (1910) apporta ces 2 possibilités que nous avons schématisées dans les 2 précédents tableaux, mais ne donna pas de conclusion.

Par des expériences d'absorption analogues à celles indiquées pour le 1^{er} tableau, la 2^e combinaison de Moss devait être rejetée.

En un mot Moss n'apporta pas la preuve expérimentale de l'existence de ces trois agglutinogènes et de ces 3 agglutinines. Il fallut abandonner les trois paires d'éléments et ne retenir que deux paires d'éléments d'iso-agglutination comme le faisaient Von Dungern et Hirschfeld qui eux-mêmes reprenaient les propositions primitives de Landsteiner et de Von Decastello et Sturli.

TABEAU VI

Jansky	Moss	Agglutinogènes	Agglutinines
Gr. IV	Gr. I	a + b	absentes
» II	» II	b	A
» III	» III	a	B
» I	» IV	absents	A + B

Les expériences de contrôle furent décisives et cette conception fut acceptée par Moss.

En fait il se passe un phénomène d'action réciproque entre les groupes II et III qui est le suivant :



C'est-à-dire que l'agglutinogène b des hématies II est sensible à l'agglutinine B du sérum III et inversement.

Il en est de même pour les hématies du groupe I (a b) dans lesquelles l'agglutinogène (a) est sensible à l'agglutinine A du sérum II, et l'agglutinogène (b) des hématies I à l'agglutinine B du sérum III. De plus les hématies I (a b) sont sensibles aux agglutinines A, B du sérum IV.

En d'autres termes la correspondance fixe des éléments permet de prévoir les inter-réactions qui sont toujours identiques (voir page 28 le tableau n° 3).

Le tableau n° 6 donne la nomenclature de Moss, nous devons signaler ici la difficulté que détermine la variation des terminologies que les différents auteurs ont employées. Il existe ainsi un défaut d'unité dans l'appellation des groupes et dans celle des agglutinines et des agglutinogènes. Ce manque d'uniformité de la terminologie rend pénible la compréhension des travaux, et risque de faire commettre, à n'en pas douter, des erreurs.

TABLEAU VII

NOMENCLATURE DE :

MOSS, GUTHRIE			JANSKY, LANDSTEINER, V. DUNGERN		
Gr.	Agglutinine	Agglutinogène	Gr.	Agglutinine	Agglutinogène
I	0	a b	IV	0	A B
II	A	b	II	β	A
III	B	a	III	α	B
IV	A B	0	I	$\alpha \beta$	0

Ce tableau met en évidence les différences entre les groupes I et IV suivant Jansky et Moss, mais surtout la terminologie des éléments qui varie pour les auteurs, Moss, Guthrie, Landsteiner, etc...

De telles variations ne permettent pas une compréhension rapide d'un texte, aussi *avons-nous adopté uniformément la division et la nomenclature de Moss* (exposée au tableau 6) *dans l'exposé des chapitres suivants.*

En France, l'on a, en effet, adopté cette nomenclature de Moss contrairement aux autres pays (Amérique, Allemagne, Italie). Ce choix est livré à l'arbitraire quoique les américains se soient ralliés à celle de Jansky afin de reconnaître à cet auteur la priorité pour la division classique des quatre groupes sanguins.

Le tableau que nous venons de signaler de Von Dungern et Hirschfeld (page 30) ne devait pas seulement avoir la mérite de la clarté. Mais encore les hypothèses qu'il résume se montrèrent conformes aux recherches de vérification qui furent tentées par l'épreuve d'absorption

des agglutinines de sérums. (Landsteiner, Hektoen, Hooker et Anderson, ainsi que Dyke).

Nous nous proposons d'étudier ces expériences dans le chapitre sur la pluralité des groupes sanguins, puis qu'elles font naître des discussions de cette conception classique des groupes sanguins.

Fréquence de groupes sanguins. — Celle-ci est loin d'être distribuée d'une manière égale, il existe deux groupes fréquents : les II et IV (Moss), l'un plus rare le groupe III, enfin le quatrième exceptionnel le groupe I.

Quelques statistiques montreront cette distribution :

Bécart	P. E. Weil	Moss	Weitzner
Gr. I : 0,5 %	Gr. I : 2 %	Gr. I : 5 %	Gr. I : 5,3 %
» II : 45 »	» II : 45 »	» II : 40 »	» II : 43 »
» III : 44,5 »	» III : 10 »	» III : 10 »	» III : 15,7 »
» IV : 40 »	» IV : 43 »	» IV : 45 »	» IV : 35 »

Les différentes statistiques sont assez analogues. Il n'en est plus de même lorsque l'on compare les pourcentages de races différentes. De nombreux auteurs ont rapporté des statistiques variées, portant sur les nationalités et les races différentes. Leur confrontation a permis aux auteurs de tirer des déductions curieuses et inattendues. Il y a, en effet, une réelle distribution géographique et des raisons ethniques dans la fréquence des groupes.

Let H. Hirschfeld montrent, en effet, qu'en Europe et en Amérique la fréquence de l'agglutinogène du groupe

Il (b) est beaucoup plus grande que celle de l'agglutinogène du groupe III (a) ; elle diminue au fur et à mesure que l'on considère les races orientales, si bien que l'agglutinogène (a) caractériserait les races de l'Est.

PLURALITÉ DES GROUPES SANGUINS

Les transfusions sanguines furent pratiquées en partant de la notion des 4 groupes sanguins dont nous avons indiqué la fréquence, la nature, et la théorie des agglutinines-agglutinogènes sur laquelle elle repose.

Et cependant malgré les précautions prises des incidents survenaient. Tous les sangs obéissaient-ils à la conception précédente et dans les cas d'incidents, le groupe sanguin correspondait-il à une catégorie classique ? Il y a dans les mécomptes des transfusions sanguines survenant malgré les précautions prises en recherchant le groupe des 2 sujets donneur et receveur, un argument d'une part contre la classification limitée à 4 groupes, et d'autre part contre la méthode de recherche des groupes par le procédé indirect habituellement employée. Il fallait fatalement critiquer ce mode d'investigation et au besoin, concevoir d'autres moyens pour vérifier ces faits.

Par ailleurs, la classification pure et simple, et très schématique des classiques, ne permet certes pas d'expliquer la constitution des sangs « non groupables ». Rappelons par exemple que les techniques courantes pour la recherche de l'iso-agglutination font apparaître ces irrégularités : on les a dénommés groupes ambigus,

intermédiaires ou incomplets, trop vite relégués, à notre sens, dans les anomalies. En réalité, ils ont peut-être une autonomie grâce à leur constitution, aussi réelle que l'un des 4 groupes classiques.

P. E. Weil et Isch-Wall en donnent quelques exemples dans leur livre sur la transfusion sanguine, ils signalent que sur 400 cas ils trouvèrent 4 sangs dont les globules rouges étaient du groupe 4, tandis que les sérums les plaçaient dans l'un des groupes 2 ou 3, car ils ne contenaient qu'une seule agglutinine. Ils admettent en outre l'existence de groupes « intermédiaires », c'est-à-dire que dans cette catégorie de faits les réactions globulaires sont anormales.

D'autres travaux étudiant les sangs les uns par rapport aux autres, méthode primitivement employée par les auteurs de la première heure, constataient les anomalies telles, que, là encore, la conception des 4 groupes sanguins devenait critiquable. Il y a, en effet, des faits d'inter réaction qui mettent en évidence une anomalie portant tantôt sur les propriétés globulaires, tantôt sur les propriétés sériques. D'une manière générale, les auteurs de ces recherches furent amenés, comme nous le verrons, à considérer qu'il existait plusieurs variétés de chacun des groupes sanguins classiques, et même certains d'entre eux admettent l'existence d'éléments d'iso-agglutination en surnombre sur les hématies ou dans le sérum.

Pour notre part personnelle, nous exposerons plus loin, au chapitre de l'étude critique de la méthode de Beth-Vincent, des anomalies sanguines présentées par

les globules rouges, tandis que les sérums contenaient les agglutinations normales qualitativement. La discussion de ces faits nous amènera à penser que les hématies peuvent être polyvalentes vis-à-vis de plusieurs sérums.

Déjà par les procédés simples et habituels, technique de Beth-Vincent, avec les modifications proposées, lavage des hématies, addition de solutions citratées, on a pu mettre en évidence des sangs intermédiaires ambigus ou incomplets. *A fortiori*, on conçoit aisément que l'emploi de méthodes, sans doute délicates, mais aussi plus précises, a permis aux chercheurs américains de dissocier de nouvelles différences sanguines quant au groupe.

C'est avant tout la méthode d'absorption des agglutinines du sérum par les hématies et l'étude des agglutinines résiduelles qui a été fructueuse ; comme nous le verrons aussi, à la suite d'Hooker et Anderson ; ils recherchèrent les propriétés antigéniques des hématies : prenant un animal, cobaye, par exemple, ils injectèrent des hématies humaines des différents groupes. Dans ces conditions, le sérum de l'animal contenait tout d'abord des substances anti-humaines ; mais aussi des substances agglutinantes qui variaient suivant les catégories d'hématies injectées, c'est-à-dire des agglutinines spécifiques. Hooker et Anderson dans ces conditions n'avaient mis en évidence que 4 variétés de globules rouges, confirmant la théorie classique.

Ainsi donc, pour reviser la classification de Moss et Jansky, en vue d'expliquer les accidents de la transfu-

sion et les anomalies mises en lumière par la méthode indirecte, les auteurs ont employé les procédés suivants : absorption des agglutinines avec étude des agglutinines résiduelles, inter-réaction des sangs, pouvoir antigénique des hématies.

Du reste, il apparaît surprenant que l'étude de l'iso-agglutination, phénomène complexe, dont on ne connaît pas la nature des éléments qui la conditionnent, et que l'on sait être variable dans ses réactions avec des causes très diverses, puisse s'arrêter définitivement à une classification aussi limitée et schématique que celle de Jansky et Moss.

La division des sangs en groupes a passé par des étapes successives qu'il faut rappeler avant de signaler les travaux plus récents qui tendent à élargir le cadre primitif.

Landsteiner primitivement 1901 décrivit 3 catégories sanguines. Plus tard Decastello et Sturli puis Moss et Jansky trouvèrent un quatrième groupe. Nous avons déjà montré les difficultés qu'a éprouvées Moss (1910) pour établir la théorie des agglutinines-agglutinogènes il chercha, en effet, à expliquer la division schématique des 4 groupes sanguins avec 3 paires d'agglutinines-agglutinogènes. L'expérimentation n'a pas confirmé cette première hypothèse et il revint à la théorie primitive des 2 paires de substances agglutinables.

Nous ne ferons que rappeler les résultats suivants qui paraissent douteux et entachés d'erreurs.

Langer décrivait dès 1903 six agglutinines dans un même sérum, et chez 20 individus constatait 17 combinaisons différentes.

Il est probable que ces errements dépendent de la fausse agglutination, de la masse globulaire employée pour une quantité déterminée de sérum (Ottenberg), ou de la température à laquelle s'effectuait la réaction (Landsteiner et Witt, Jervell).

Nous envisagerons au contraire, avec plus de détails, les travaux plus récents, dont les auteurs paraissent avoir connu ces difficultés de techniques.

Güthrie et Hück en 1923 ont trouvé et étudié un sang dont les globules rouges étaient du groupe III et dont le sérum n'agglutinait ni les globules rouges II (b) ni I (a b) pas plus que ceux du groupe III (a) et qui ne possédait donc aucune agglutinine. Pour concevoir ces faits qui ne cadraient plus avec les 4 groupes classiques, ils supposaient les combinaisons suivantes :

TABLEAU VIII

Groupe (nomenclature de Moss)		Agglutinogène	Agglutinine
1	IV	0	A B
2		0	A
3		0	B
4		0	0
5	II	b	A
6		b	0
7	III	a	B
8		a	0
9	I	a b	0

Parmi ces 9 combinaisons, on retrouve les 4 groupes classiques de Moss-Jansky et 4 sous groupes constitués par l'absence totale ou partielle d'agglutinine du sérum.

Puis Güthrie et Hück en 1924 découvrent deux variétés de sang du groupe II mais que l'on ne peut dissocier par les procédés habituels. Ils se servent du procédé de l'absorption

des agglutinines par le sérum et l'étude des agglutinines résiduelles.

Ils étudient deux sangs (H) et (D.J.) du groupe II qui par absorption réciproque permettent d'aboutir au tableau suivant :

TABLEAU IX

	Sérum contient	Globules rouges
	—	—
Gr. II (H.):.....	A	b
Gr. II (D. J.)	A	b c

Ils ont de plus établi l'existence de cette 3^e paire de substances agglutinables en s'inspirant de la technique antigénique de Hooker et Anderson.

Grâce à ce procédé, ils ont mis en évidence les deux variétés de globules rouges II H (b) et D. J. (b c) en injectant ceux-ci à des lapins pour faire apparaître des agglutinines spécifiques pour H et D. J. Les faits sont en réalité complexes car tout d'abord cette injection de globules rouges humains au lapin créait une substance antihumaine, X. Donc le lapin injecté avec les globules rouges II. (b c) (D.J.) présentait un sérum qui contenait les agglutinines x anti-humaines et B.C. antiglobulaire D.J.); tandis qu'un deuxième animal après avoir reçu des globules rouges H (b) possédait l'agglutinine x et B. (nomenclature de Moss. On ajouta au sérum du premier lapin des hématies D.J. (b c) qui absorbèrent toutes les agglutinines; ce sérum devint ainsi inactif vis-à-vis des globules rouges H (b) et inversement.

Tels étaient les arguments de ces auteurs pour créer les variétés de sang du groupe II. Mais le type primitif (A-b) restait beaucoup plus fréquent que le second (4 fois environ).

On voit qu'ils ont ainsi mis en évidence l'existence d'une 3^e paire (C-c, d'agglutinine-agglutinogène

Admettre l'existence d'une nouvelle paire d'éléments d'isoagglutination C-c, permettait d'envisager 64 combinaisons mathématiques, dont il fallait déduire les cas où un agglutinogène (a), par exemple, coexistait avec l'agglutinine correspondante A, car cette possibilité déterminerait une auto-agglutination. Cette défalcation faite, il restait 27 combinaisons *biologiques*, et ils ont observé 8 de ces catégories parmi les sangs étudiés : O-a, C-a, Bc a, A-b, O-ab, A-bc, AB-o, ABC-o. Guthrie et Hück concluent dans leur article à l'existence d'au moins trois paires d'éléments d'isoagglutination.

Par la suite ils établirent l'existence d'une quatrième paire (Dd) « Dans un sérum II, ils trouvent la 4^e isoagglutinine, en association avec A, et l'agglutinogène d correspondante a été observée dans les globules rouges du Gr. III ».

Enfin Guthrie et Pessel (1924) décrivirent divers types de sang de groupe IV. Ils ont en effet trouvé un sang de groupe IV dont les globules rouges (normalement inagglutinables), étaient uniquement agglutinés par un sérum du groupe IV. Il ne pouvait s'agir, quant à cette variété de globules rouges IV d'un des agglutinogènes connus jusqu'alors (a, b, c ou d) puisqu'ils auraient obtenu l'agglutination de ces hématies par un sérum contenant A ou B ou C ou D. Ils admettent dans ces conditions qu'il existe sur ces globules rouges IV spéciaux un cinquième agglutinogène, et une agglutinine correspondante dans le sérum actif.

Les quatre variétés de sang IV ainsi conçues répondent aux formules suivantes :

1^o Sérum (ABC) globules rouges avec le nouvel agglutinogène ;

2^o Sérum (ABC) et nouvelle agglutinine, globules rouges (O) ;

3^o Sérum (ABC), globules rouges (O) ;

4^o Sérum (A et B) globules rouges (O).

Les auteurs s'élèvent contre le terme malencontreux de « donneur universel » donné au groupe IV puisque les globules rouges pouvaient contenir l'agglutinogène qu'il venait de mettre en évidence.

Il s'agirait de la 5^e paire d'agglutinogène agglutinine Q-q, suivant la nomenclature de-Güthrie et Pessel. Au total ils décrirèrent une 3^e (C c), une 4^e (D d), une 5^e (Q q), paire d'éléments d'isoagglutination.

Güthrie ne fut pas le seul à admettre l'existence de plus de 2 paires d'éléments d'isoagglutination. Coca et Klein décrirèrent une 3^e paire d'éléments et c'est également par le procédé d'absorption qu'ils arrivèrent à la conception suivante.

TABLEAU X

NOMENCLATURE MOSS

	Gr. IV	Gr. II	Gr. III	Gr. I
	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
Sérums.....	A B X	A	B X	O
Gl. rouges.....	0	b x	a	a b x

Ils trouvaient X dans 75 % des sérums VI, ainsi que dans 60 % des sérums III ; x dans 75 % de globules rouges II et 2 cas de globules rouges I.

Donc ils concluaient à la présence d'une 3^e paire d'éléments, mais ne multipliaient pas le nombre des groupes sanguins fondamentaux. On voit que la méthode d'absorption d'un sérum par des globules rouges, puis l'étude des agglutinines résiduelles, a dans les 2 séries de recherches abouti à des résultats analogues.

Landsteiner et H. Witt en 1923 — étudièrent les modifications de l'isoagglutination sous l'influence de la température. Nous verrons leur conception de « cold agglutinines ». Mais ce qui rapproche leur travail de celui des auteurs précédents c'est qu'ils admettent l'existence d'un

ensemble A, x, combiné de la façon qui va suivre — et qu'ils mirent en évidence par l'étude de sang du groupe I.

TABLEAU XI

NOMENCLATURE MOSS

Groupes	Agglutinines	Agglutinogènes
IV	A B	0
IV	α_1 A B	0
II	A	b
II	A	bA_1
III	B	a
III	α_1 B	a
I	0	a b
I	α_1	A_1 a b

Toutes ces conceptions d'éléments d'isoagglutinations en surnombre partent d'anomalies que l'on peut observer, à titre exceptionnel sans doute, cependant intéressantes pratiquement et scientifiquement. Elles ne furent pas sans soulever des critiques nombreuses dont nous résumerons les principales. Lattès et Cavazutti Mino mettent en doute les conclusions de ces recherches. Pour eux tous ces résultats sont plus apparents que réels, en ce sens que les anomalies décrites peuvent parfaitement dans l'ensemble concorder avec la théorie classique des quatre groupes.

Les auteurs italiens approuvent la description des anomalies que présentaient quelques sangs étudiés par Güthrie et Hüch, Coca et Klein. Retenons cet accord pour en discuter plus loin.

Mais ils diffèrent des auteurs américains dans l'interprétation de ces faits : ils ne peuvent les suivre lorsqu'ils décrivent de nouveaux éléments d'isoagglutination, abandonnant

les données classiques. Ils font jouer un rôle principal à l'élément quantitatif des substances agglutinantes (Variations quantitatives de l'avidité pour l'agglutinine sensibilité de l'agglutination, propriétés agglutinantes des sérums).

Lattès pas à pas réfute les interprétations des auteurs américains.

Il considère que les anomalies sanguines, provenant de l'absence totale ou partielle ou de la présence d'agglutinines supplémentaires n'est que d'un intérêt secondaire, car pour lui l'*agglutinogène* reste le caractère sanguin essentiel spécifique, toujours présent, héréditaire, sa valeur domine celle de l'agglutinine.

Il fait observer également que le troisième agglutinogène de Güthrie et Hück n'est pas isolé mais constamment accolé à l'agglutinogène (b) de même on rencontre l'agglutinine C avec B mais rarement isolée.

Sans doute Lattès, comme Güthrie, Hück et Coca trouve qu'il paraît y avoir 2 variétés de globules rouges II A et A C. Mais il s'étonne de la différence des chiffres se rapportant à leur fréquence : Güthrie 23 % de A C ; Coca et Klein, 78 % et Lattès 60 % de cet hypothétique C A.

Retenons que Lattès discute sur la dénomination « A c » car il a rencontré comme les auteurs précédents les deux variétés de globules rouges. Il a en effet trouvé un sang IV (Moss) (AB) possédant après absorption par des globules rouges II (b) un pouvoir résiduel pour une 2^e variété d'hématies II (b c). Le sérum IV en question devait correspondre à (ABC).

Mais il ne croit pas à l'existence de (c) et fait intervenir le rôle quantitatif des agglutinines du sérum en question. Pour le démontrer il se base sur les expériences de titrages des deux variétés de globules : (b) agglutinait avec un sérum dilué au 1/40, (b c) jusqu'au 1/120 et pour lui, c'était la seule différence fondamentale entre ces deux variétés de globules rouges. En effet les agglutinines résiduelles ne suffisaient plus pour l'agglutination de la première variété (1/40),

mais étaient suffisantes pour la deuxième variété d'hématies (1/120) contenant sans doute un agglutino-gène plus puissant présentant une avidité plus considérable. On sait que Schütze et Dyke ont montré que ces différences d'avidité de globules rouges oscillent entre 1/10 et le 1/300. C'est également avec le même argument qu'il réfute les expériences antigéniques des Américains, il admet simplement que le pouvoir antigénique de certains globules est plus intense que d'autres.

Du reste il relate que Güthrie et Hück trouvent un titre agglutinant des sérums de lapins, obtenus après injection de globules rouges b, très faible, et inférieur au taux de sérum obtenu après injection des hématies b c.

Remarquons que cette argumentation ne disqualifie nullement l'expérimentation précédente ; elle la laisse subsister, mais tandis que les américains en déduisent l'existence des éléments C. c , Lattès n'y voit qu'une différence quantitative du pouvoir antigénique

Enfin néanmoins des faits restaient à être critiqués, et l'argument quantitatif ne pouvait plus suffire quand il s'agissait du sang I (Moss a b) dont le sérum ne devait pas agglutiner des hématies s'il possédait les caractères du groupe I classique. Mais dans ce cas, en effet, l'agglutination apparaissait avec des globules rouges II (b c). Lattès après une étude très minutieuse, aboutit à considérer ces faits comme étant une « pseudo-agglutination. Il n'indique malheureusement pas les caractéristiques d'une pseudo agglutination qui aurait trompé des auteurs aussi avertis que Güthrie et Hück.

Conclusion. — L'exposé de ces faits est long et difficile à suivre. Ils paraissent détruire ou amoindrir la classification en 4 groupes des classiques, admise sans restriction par la plupart des praticiens.

Nous avons vu que le point de discussion est de sa-

voir s'il faut ou non admettre un nombre d'éléments d'isoagglutination supérieur à deux. Les américains croient avoir démontré l'existence d'éléments supplémentaires lorsqu'ils ont étudié des faits anormaux.

Les Italiens, pour ces mêmes faits, se refusent à multiplier les substances agglutinantes, faisant valoir tour à tour la pseudo-agglutination, la teneur quantitative, le pouvoir antigénique plus ou moins considérable.

Sans trancher la question bornons-nous à constater qu'à côté des 4 groupes classiques, il existe une série de groupes, que l'on qualifie d'irréguliers, mais qui ont été observés et étudiés tant par les américains que par les italiens. En d'autres termes, quelle que soit l'interprétation, les faits sont indéniables.

Nous concluons de cette constatation qu'il faut, dans la pratique des transfusions sanguines en tenir compte, et ne pas, de force, faire rentrer donneur et receveur dans une des 4 cases classiques.

De plus, la seule préoccupation lorsque l'on pratique une transfusion, est de se trouver dans les conditions de *compatibilité sanguine*. On ne doit plus rechercher celle-ci indirectement par le numérotage des individus de 1 à 4. Mais l'étudier d'une manière directe par l'une des méthodes directes qui sera décrites. Il nous semble en effet inutile de passer, pour établir la compatibilité sanguine de 2 sujets, par le détour des méthodes indirectes basées sur la théorie des groupes sanguins, conception discutée actuellement, comme nous venons de le voir.

Telle est la conclusion pratique qui vient à l'esprit.

Nous montrerons dans un chapitre suivant que, pour des raisons toutes différentes, *l'avantage de la méthode directe pour la recherche de la compatibilité sanguine en clinique*, devient évidente.

ACTION DE LA TEMPÉRATURE SUR L'ISOAGGLUTINATION

L'isoagglutination est un phénomène spécifique se produisant très aisément malgré l'altération (infections, sérum hémolysé) des sérums. Elle n'est pas beaucoup plus sensible à l'influence thermique. Elle se produit en effet de 0 à 56°. L'agglutine est thermostable jusqu'à 60°. L'isoagglutination se fait donc, sans la présence de complément dans le sérum, contrairement à l'hémolyse. Du reste un sérum isolytique est forcément agglutinant, mais un sérum agglutinant n'a que quelques chances d'être isolytique. C'est ce qui explique sans doute qu'une transfusion faite avec un sang incompatible peut néanmoins ne pas s'accompagner d'accidents, puisque le receveur peut ne pas avoir d'isolysine.

L'isoagglutinine résiste donc au chauffage à 55-56° pendant une 1/2 heure (Eisenberg 1901, Decastello Stürli 1902) et jusqu'à même 60° (Hektoen); Pagniez et Camus (1901) signalent que la T° 56° diminue seulement l'isoagglutine. De même la température basse ne détruit pas l'isoagglutine quand bien même le sérum serait conservé à cette température pendant plusieurs mois.

Puisque les isoagglutinines résistent à de tels écarts

thermiques, l'isoagglutination se produira à de telles températures. Cependant nous allons voir qu'il existe des conditions thermiques favorables pour la combinaison agglutinine-agglutinogène.

La température la plus favorable est 0°. A ces basses températures l'isoagglutination se produit aisément, tandis que la réaction faite à 37° peut ne pas survenir, c'est-à-dire que si le pouvoir agglutinant du sérum ou l'avidité des hématies sont faibles, ce ne sera qu'à basse température qu'elle se produira.

Si la combinaison agglutinine-agglutinogène s'est produite à basse température, on peut la dissocier en chauffant entre 45 et 55° ; il suffit de mettre les globules rouges dans une solution physiologique portée à cette température, puis de centrifuger le mélange à chaud. Le sérum physiologique contiendra les isoagglutinines.

Puisque les températures basses sont les plus favorables on conçoit aisément qu'une petite quantité d'agglutinine suffira pour obtenir l'agglutination. On s'explique ainsi que le taux de dilution du sérum pourra être plus élevé si l'on opère à cette température qu'à celle du laboratoire. Cette considération est importante pour les recherches scientifiques (taux de dilution, agglutinines supplémentaires, etc). Du reste les auteurs, comme Gütherie et Pessel, qui se sont attachés à la question des éléments d'isoagglutination supplémentaires ont fixé la température pour leurs expériences à 15° et comme avec des sérums dilués le facteur temps joue un rôle important, ils laissaient leurs mélanges pendant 2 heures en contact.

La variation de l'isoagglutination avec la température ne paraît pas aussi schématique à d'autres auteurs. Bialosuknia et Hirszfild font remarquer au contraire que la teneur en agglutinine ne suffit pas à faire varier l'amplitude thermique (températures limites, entre laquelle s'effectue l'isoagglutination), car ils ont observé des sérums très fortement agglutinants (1 120) qui n'avaient ce pouvoir que jusqu'à 20°. Il se surajoute, semble-t-il, une affinité plus ou moins grande des anticorps normaux. L'amplitude thermique de l'isoagglutination pour ces auteurs oscille entre 0° et 40° ; elle serait la même pour l'hétéro-agglutination mais diffère de celle de l'auto-agglutination qui ne se produit qu'entre 0° et 5° ; au dessus de cette température l'autoagglutination se dissocie.

Les auteurs font aussi remarquer que les agglutinines des bactéries, contrairement aux isoagglutinines agissent plus faiblement à températures basses.

La résistance de l'agglutinogène paraît remarquable ; Lattès et Cavazzuti signalent que Siracusa a pu porter les globules rouges à 100° et constater qu'ils avaient conservé leur capacité d'absorption.

Ces considérations sur l'effet de la température montrent qu'il y a là encore une cause de variations dans les phénomènes d'isoagglutination et montrent que ceux-ci dépendent d'un ensemble de conditions.

Récemment Landsteiner et Witt considèrent spécialement et isolent les faits de « cold-agglutinations » c'est-à-dire les agglutinations qui se produisent à basse tem-

pérature, puis qui disparaissent si le milieu est porté à une température plus élevée. Ils admettent que dans les sérums humains il existe habituellement des « cold-agglutinines » et ils les opposent aux iso agglutinines, en ce sens que l'élévation de la température fait disparaître beaucoup plus rapidement les premières que les secondes. Ces « cold-agglutinines » se rapprocheraient des auto-agglutinines.

Les expériences de ces auteurs semblent montrer que les substances actives à basse température, agissent sur les hématies, parfois du même groupe que celui du sérum. Si la réaction ainsi produite à froid résiste à l'élévation de la température, elle donne l'apparence d'une agglutination « minor ». Aussi Landsteiner et Witt ne peuvent-ils pas différencier avec netteté les faits de « cold-agglutination » de ceux de l'auto-agglutination. Il existe des transitions entre les premiers et l'isoagglutination.

On voit donc l'intrication des phénomènes, qui indiquent bien que l'isoagglutination n'est pas seule à différencier les divers échantillons de sang

CHANGEMENT DE GROUPE

Le caractère majeur de l'isoagglutination est d'être un phénomène fixe et spécifique conditionné par l'existence d'agglutinogènes sur les hématies auxquels correspondent des agglutinines.

Cependant des auteurs signalent des changements de

groupes chez quelques sujets, sous des influences très diverses.

Eden en particulier signale que l'absorption de quinine, de lactate, de calcium, d'antipyrine, de liqueur de Fowler, le traitement par radiothérapie profonde, l'anesthésie modifieraient le groupe sanguin. Diener apporte des faits analogues après galvanisation. Numberg les retrouve chez les femmes enceintes. P. E. Weil et Isch-Wall l'ont observé chez les malades après absorption d'aspirine, ainsi qu'à la suite d'un traitement antisyphtilique (914, bismuth), un sujet passa du groupe IV au groupe I. Pour Jeanbrau le régime carné exclusif est susceptible de faire perdre les agglutinines du sérum, le régime végétal les ferait réapparaître.

En réalité, ces faits nécessitaient de nouvelles recherches qu'entreprirent Mino (39 cas) K. Meyer et H. Ziskoven (23 cas) qui ne les confirmèrent pas : le groupe restait fixe. Sans nier les faits précédents, faisons observer à cette occasion qu'il existe des causes d'erreur dans la recherche de l'isoagglutination que nous étudierons tels que : pseudo-agglutination, faible pouvoir des substances agglutinantes, enfin variations que nous avons constatées en faisant les réactions de Beth-Vincent avec plusieurs séries de sérums, étalons II et III. Il est probable que dans quelques cas de changement de groupe la deuxième épreuve était pratiquée avec d'autres sérums, c'est ce qui expliquerait le changement de la réaction.

Falgairolle signale que sur 28 sujets ayant subi la vaccination jennerienne il trouva 7 changements de

groupe, qui en réalité étaient des pseudo-agglutinations.

On voit donc que se mettant à l'abri d'erreur d'interprétation, on ne trouve pas de changement de groupes, celui-ci paraît fixe et son caractère spécifique est avant tout donné par les agglutinogènes des hématies vraiment spécifiques et héréditaires comme nous le verrons, tandis que les agglutinines se retrouvent plus irrégulièrement.

Cependant le taux des substances agglutinables n'est pas constant ; chaque sang a un pouvoir agglutinant, qui le caractérise et il nous faut maintenant envisager ces variations.

VARIATIONS QUANTITATIVES DES SUBSTANCES AGGLUTINOGENES-AGGLUTININES

Lorsque l'on procède à la recherche de l'isoagglutination on est frappé par la variation de sa vitesse d'apparition ou de l'intensité du phénomène : Elle peut se produire avec une vélocité remarquable, les agglutinats apparaissent alors immédiatement, leur volume peut augmenter rapidement ; dans d'autres cas au contraire l'isoagglutination est faible, progressive, lente, et dont les agglutinats sont moyens ou petits.

Or deux éléments sont en présence : sérums avec agglutinines, hématies avec agglutinogènes et chacun de ces termes possède un pouvoir agglutinant qui diffère d'un sang à l'autre. Autrement dit, du fait de ces variations quantitatives les sangs d'un même

groupe ne sont, quant à ce pouvoir, pas identiques.

Il faut dans ces recherches quantitatives faire varier l'un des 2 facteurs par rapport à l'autre.

Nous avons dilué des sérums en prenant constamment les mêmes hématies. Il s'agissait d'hématies fraîches.

Nous croyons cependant qu'il y a intérêt à unifier autant que possible les conditions expérimentales, et à se servir d'une seule prise d'hématies témoins.

Mais la durée de l'expérimentation peut se prolonger et il serait nécessaire de conserver les hématies en milieux spéciaux. Turner et Rous démontrent la conservation parfaite des globules rouges de la façon suivante : 3 parties de sang, 2 parties de solution isotonique de citrate de soude à 3, 8 0/0 et 5 parties d'une solution de dextrose à 5,4 %, ce mélange doit être conservé à la glacière en permanence. Notre expérimentation n'a cependant pas été faite avec des globules rouges ainsi préparés, et il a été procédé à des prises de sang successives, chez le même sujet.

TABLEAU XII

Sérums	Globules rouges	Agglutination limite	
		Macroscopique	Microscopique
Gr. III	Gr. II (Hamb)		1/17°
» III	» II (Hamb)	1/20°	1/25°
» III	» II (Hamb)		1/20°
» IV	» II (Hamb)	1/50° très fines	1/50°
{ » IV	» II (Hamb)	1/30°	1/50°
{ » IV	» III (Stief)	1/30°	1/30°
» II	» III (Ros.)	1/11°	
» II	» III (Ros.)	1/10°	
» II	» III (Ros.)	1/25°	

En procédant macroscopiquement et microscopiquement dans un temps variant de 1 à 15 minutes après le début de la réaction, on obtient une iso-agglutination jusqu'à la dilution maxima $1/50^{\circ}$. *Il est évident qu'il s'agit de résultats approximatifs*, puisque les globules rouges diffèrent d'une expérience à l'autre, comme la température ambiante et le temps de contact. Ainsi pour le sérum IV il semble que la teneur en agglutines A et B ne soit pas la même ($1/50^{\circ}$ et $1/30^{\circ}$) ; mais ceci n'est qu'apparent étant donné que les globules rouges II et III ne sont sans doute pas identiques quant à leur teneur en agglutinogènes. Il n'en découle pas moins que, d'un sérum à l'autre, la teneur en agglutinine paraît varier.

A ce sujet nous avons observé le rôle important du temps de contact. Plus le sérum est dilué plus il faudra attendre l'apparition de l'agglutination ; Guthrie et Pessel relatent le même fait et préfèrent mettre le mélange une heure à la glacière.

D'autre part il nous paraît utile quant à la valeur de nos résultats de rappeler un fait qui restreint également tous ces chiffres s'ils devaient fixer d'une manière absolue la quantité d'agglutinines des sérums.

En effet l'importance du nombre de globules rouges mis en présence du sérum dilué est très réelle. Ottenberg a montré que l'adjonction d'une trop grande quantité d'hématies pour un volume donné de sérum, aboutissait à l'absorption totale des agglutinines sans apparition d'agglutinats — c'est ce qui se produit en combinant 4 volumes de sérum avec six volumes de suspen-

sion globulaire. Au contraire 8 volumes de sérum et 2 d'hématies donnent une absorption totale des agglutinines avec agglutination — 19 de sérum et 1 d'hématies détermine une agglutination avec absorption partielle des agglutinines. On conçoit aisément le rôle que joue la masse des hématies ajoutée aux sérums. On peut accepter les résultats d'un observateur travaillant toujours suivant les mêmes procédés, mais les résultats de plusieurs auteurs ne sont pas comparables.

C'est ainsi que les taux de dilution sérique oscillent suivant différents travaux entre le $1/10$ et le $1/500$ — et même Hooker et Anderson trouvent des chiffres plus élevés. Citons les résultats de quelques auteurs : Landsteiner et Leiner $1/100$. — Langer $1/15$ — Bezzola 8 cas au $1/3$, 1 au $1/10$, 1 au $1/20$.

Il est aussi admis pour certains auteurs que cette quantité d'agglutinines varie avec l'état du sujet : états pathologiques (Lo Monaco, Ascoli, Mino), ingestion médicamenteuses (Weil), ou spontanément Hektoen.

Güthrie et Pessel observent que la température influe sur la combinaison agglutinine et agglutinogène d'une manière telle que la combinaison se fait plus rapidement à la glacière qu'à la température du corps ; aussi obtiennent-ils des agglutinations à des dilutions plus grandes en opérant à basse température.

Telles sont les données au sujet de la teneur quantitative des agglutinines.

Quant au second terme de variation, teneur quantitative en agglutinogènes des globules rouges, il a été également étudié. Leur puissance d'absorption oscille

entre 1 et 15 (Langer) en comparant avec un sérum fixe plusieurs séries d'hématies.

Si nous insistons sur ces faits c'est qu'ils entrent dans la discussion sur l'existence du nombre de groupes sanguins, et d'éléments d'iso-agglutination.

PSEUDO-AGGLUTINATION

Nous avons déjà fait allusion à la fausse agglutination en étudiant la pluralité des groupes sanguins. En fait la pseudo-agglutination est un phénomène d'importance, susceptible de faire commettre des erreurs graves dans la détermination du groupe sanguin et dans l'étude scientifique de l'isoagglutination. Cette erreur peut paraître grossière ; en réalité, pour peu que la pseudo-agglutination soit intense on ne peut la différencier macroscopiquement de l'iso-agglutination.

Déjà en 1902 De Castello et Sturli signalent l'existence d'agglutination de globules rouges « Geldrollenbindung » qu'ils montrent être indépendant de l'isoagglutination vraie. Plusieurs auteurs italiens ont eu le mérite d'étudier ces phénomènes et d'en montrer la valeur (Lattès, Mino, Buffi). Lattès en particulier combat les auteurs qui tendent à multiplier les groupes sanguins et à élargir le cadre établi par Moss et Jansky, en invoquant fréquemment la pseudo-agglutination, au même titre qu'il invoque parfois la teneur variable en substances agglutinantes des plasmas.

En quoi consiste tout d'abord la pseudo-agglutination ?

On sait que l'agglutination vraie ne peut se produire que s'il existe dans le sérum une agglutinine correspondant à un agglutinogène des hématies. Donc les hématies et sérums du même groupe sont indifférents. Or dans la pseudo-agglutination, il arrive, dans des conditions que nous préciserons plus loin, qu'un sérum d'un groupe paraît agglutiner des hématies de même catégorie. Mais en réalité il y a une coalescence spéciale des hématies reconnaissable à l'examen microscopique. CELLES-CI SE METTENT EN PILES LES UNES AU-DESSUS DES AUTRES, en « piles de monnaie » suivant le terme consacré. Sur une pile se greffe une autre qui elle-même peut se bifurquer, et ainsi de suite. On a suivant l'intensité de cette pseudo-agglutination des images qui vont depuis l'empilement de 3, 5, 6 hématies jusqu'à des amas de piles enchevêtrées d'une manière telle, que même, microscopiquement, ils en imposent pour des amas d'agglutination vraie. Mais à y regarder de près sur les bords irréguliers on peut apercevoir quelques piles de globules qui se détachent de cette masse.

Dans ces cas, la lecture est assez difficile et il nous a paru beaucoup plus aisé de parfaire cette lecture en faisant une suspension de globules rouges, au lieu de procéder au mélange-sérum, sang pur. De plus la pseudo agglutination laisse entre ses amas de piles d'hématies, des globules rouges isolés, ce qui n'est pas le cas dans l'agglutination vraie.

Microscopiquement l'agglutination légitime à un autre aspect, les globules s'accolant, forment une boule irrégulière opaque au centre, où l'épaisseur est plus con-

sidérable par superposition des hématies. Celles-ci se groupent bords à bords ou face à face d'une manière tout à fait irrégulière, l'ensemble prend souvent l'ASPECT D'UNE GRAPPE DE RAISINS ; entre les agglutinats les globules rouges isolés sont rares. Cette image diffère de celle de la pseudo-agglutination.

Macroscopiquement les différences entre vraie et fausse réaction sont difficiles sinon impossibles à reconnaître ; cette dernière cependant apparaît dans le mélange sérum.— globules au bout de plusieurs minutes, plus lentement que l'isoagglutination, ou encore lorsque l'on ne mobilise pas la lame sur laquelle se fait la réaction ; souvent aussi l'aspect macroscopique sableux que prend ce phénomène est également suspect. Cependant on ne peut s'arrêter à ces nuances. En effet, il faut toujours se rappeler que la teneur en substances actives sur les hématies et dans les sérums varie considérablement d'un sujet à l'autre et dans le cas de mélange faiblement agglutinant, l'agglutination vraie peut être lente à survenir et se montrer à fine granulation.

Enfin rappelons que nous avons observé des cas où les deux phénomènes se produisaient simultanément, fausse et vraie réactions ne pouvaient donc être distinguées que par l'étude microscopique.

L'examen microscopique dans la recherche de l'isoagglutination est très en défaveur en France. Nous montrerons ses avantages dans un chapitre suivant, mais nous devons déjà insister sur sa précision et sa valeur pour différencier les vraies des fausses réactions.

Conditions d'apparition de la pseudo-agglutination. —

Nous avons choisi en débutant le cas d'un sérum et d'hématies de même groupe déterminant une fausse réaction.

En fait, elle se rencontre dans d'autres conditions : on peut l'observer avec des globules rouges du groupe IV qui n'ont pas d'agglutinogènes ou encore avec un sérum du groupe I qui paraît agglutiner des hématies, alors qu'il ne contient pas d'agglutinines vraies.

Or la fréquence de ces fausses réactions est très grande et tout spécialement dans l'emploi de sérums sanguins frais. Mais il s'agit d'une propriété de certains sérums, tandis que d'autres ne sont nullement « empilants ».

Mino a étudié les causes qui font varier la pseudoagglutination : tout d'abord un même sérum empilant se montre plus ou moins régulier dans son action : longues piles globulaires ou courtes chainettes. Cette propriété ne provient pas des globules, mais du sérum, car les mêmes hématies peuvent s'empiler différemment suivant les sérums.

Mino insiste, comme le fait également Lattès, sur les modifications des sérums quant à cette propriété sous l'influence des températures.

A basse température le sérum ainsi conservé ne perd pas sa force d'empilement. Il faut au contraire d'après Lattès le faire séjourner à 37°, pendant 24 heures. Nos essais personnels n'ont pas confirmé ces faits. Les sérums ainsi traités ont été aussi « empilants » qu'auparavant.

Mino préconise également le vieillissement du sérum

à la température ordinaire ; la propriété de pseudoagglutination se perd beaucoup plus lentement qu'à 37°. Il faut 7 à 8 jours, et même pour certains sérums, ce délai était trop court : il a fallu 10-15 jours et plus pour voir disparaître ces propriétés. Le Rasle a étudié un sang de syphilitique qui avait conservé son pouvoir pseudo-agglutinant pendant 24 jours. Cette propriété si accusée serait liée à la teneur plus grande en globulines.

Le chauffage à 56° pendant 45 minutes ne modifie pas ce pouvoir si tenace du sérum.

Du reste la pseudo-agglutination, en règle générale, s'accroît à 37°, par rapport à ce qu'elle est à de plus basses températures.

Il résulte de ces faits des déductions importantes pour le choix des sérums étalonnés devant servir à la recherche de l'isoagglutination. *Il est en effet indispensable de les laisser suffisamment vieillir, à la température du laboratoire. Il est, de plus, prudent de rechercher le pouvoir agglutinant et pseudo-agglutinant, les sérums témoins.*

Mais ce qui paraît fort curieux c'est la nature même de ce phénomène : *il reste tout à fait indépendant de l'isoagglutination*, il n'a aucune spécificité, il correspond au contraire à la vitesse de sédimentation globulaire elle-même non spécifique et très variable. Or tout ce qui modifie cette dernière, exagère ou diminue la pseudo-agglutination.

C'est ainsi que Linzenmeier traite le sérum avec du kaolin — 1 cm de sérum en contact avec 0 gr. 50 de kaolin pendant 1 heure 1/2 fait perdre à ce sérum ce

pouvoir empilant. Par contre le sérum ainsi traité, récupère ce pouvoir si on le traite par une solution de gélatine à 10 % ou de gomme arabique en solution physiologique à 10 %.

L'agglutination vraie n'est nullement modifiée par ces traitements.

Enfin l'adjonction au sérum, préalablement modifié par le kaolin, de globulines, fait réapparaître le pouvoir de fausse réaction.

Mino cite à ce sujet l'essai pathogénique de Hober ; cet auteur considère qu'il s'agit de phénomènes électro-capillaires entre la charge électrique négative des globules rouges et celle des substances protéiques.

Si les globulines, charge positive, sont abondantes elles neutralisent les charges négatives des hématies qui se mettent à sédimenter. L'augmentation d'albumine (négatives) par contre ne modifie pas la stabilité de la suspension globulaire.

Pour Fabreus la vitesse de sédimentation dépend de la viscosité, or les globulines augmentent celle-ci ; par conséquent la sédimentation des hématies.

Dans certains états cette sédimentation est augmentée et la pseudo-agglutination sera plus à craindre. C'est ainsi que chez la femme enceinte la vitesse de sédimentation est 4 fois plus grande que chez la femme normale.

Pendant la période menstruelle Linzenmeier a observé la même modification.

A côté de ces pathogénies il faut citer l'opinion de Lattès qui suppose que la pseudo agglutination est en

rapport avec une action fermentative — du reste hypothétique.

Indépendamment de la température, et de l'adjonction des substances dont nous avons parlé, Lattès a montré que la pseudo-agglutination varie encore avec la dilution des sérums — à 1/2, 1/3 la formation en piles disparaît. Par contre la concentration du sérum-étalon fait apparaître la formation en piles. C'est là une objection à l'emploi de sérums-étalons desséchés dilués au moment de l'emploi.

Conséquences pratiques. — L'emploi de sérums vieillis est indiqué ; la recherche préalable de la pseudo-agglutination au microscope, est prudente avant le stockage des sérums-étalons ; le rejet de sérums de syphilitiques à Wassermann positif est conseillé par Le Rasle. Enfin Falgairolle et Lattès proposent deux procédés pratiques pour reconnaître les fausses réactions.

L'emploi du kaolin, suivant la technique de Falgairolle, différente, du reste, de celle de Linzenmeier, sera indiquée dans le chapitre sur l'étude critique de l'épreuve de Beth-Vincent. Notre expérience nous a montré que cette méthode au kaolin lavé est irrégulière dans ses résultats ; elle nous a semblé dissoudre les agglutinats légitimes de petit volume, elle n'offre donc pas toutes garanties.

Lattès préconise l'épreuve de la lécithine ; il fait la suspension globulaire non plus dans du sérum physiologique, mais dans une solution de lécithine en émulsion très fine.

Lattès préconise ce moyen de contrôle dont nous n'avons pas l'expérience personnelle.

On voit en résumé la nécessité d'opposer la pseudo et la vraie agglutination. La première risque de faire commettre des erreurs dans les recherches; et peut sans doute expliquer certains faits qui, en apparence, ne cadrent plus avec les classifications établies, ou avec la fixité des groupes comme nous l'avons vu précédemment.

Auto-agglutination

Nous devons rapidement envisager l'auto-agglutination après l'étude de la pseudo-agglutination. C'est l'agglutination des érythrocytes par une quantité suffisante de sérum, du même sujet; ce mélange doit être porté à basse température, à la glacière, car le phénomène semble disparaître à de plus haute température. Il peut même cesser à 37°. La substance active n'est absorbée qu'à 0°. Landsteiner observe que vitesse de sédimentation et autoagglutination ne sont pas parallèles pour certains sangs. Chez l'homme l'intensité du phénomène s'accroît ou apparaît dans certaines maladies: syphilis, ictère hémolytique, cirrhose hypertrophique, hémoglobinurie paroxystique, trypanosomiases..., etc.

Les autoagglutinines peuvent agir également sur les hématies d'individus de même espèce, et jusqu'à un certain point simuler, au moins troubler, l'isoagglutination.

Les deux peuvent coexister (panagglutination de Mino).

NATURE DES AGGLUTININES

On ne peut que concevoir des hypothèses à ce sujet, car on ignore totalement la provenance des agglutinines agglutinogènes.

L'hypothèse souvent admise est que les hémagglutinines ainsi que les lysines proviennent de la destruction puis de la résorption des propres cellules de l'individu (Moss 1910). L'agglutinine nous paraît élaborée par l'hématie puisque, comme nous le verrons, l'apparition de l'agglutinogène précède chez l'enfant l'agglutinine.

Le Professeur Pittaluga, de Madrid, a exposé une théorie séduisante qui fait jouer un rôle aux maladies dans l'apparition des agglutinines. On sait que certaines affections telles que la trypanosomiase, ou la syphilis font apparaître des agglutinines actives vis-à-vis des globules rouges. Ceci admis, il suppose alors des parents ancestraux : 1° Le père dont les caractères sanguins se résument en A et 2° la mère en B. Admettons que cette dernière présente à un moment donné une affection qui fait apparaître une auto-agglutinine b. Par descendance suivant les lois de Mendel cette agglutinine b peut se transmettre. Il s'en suit que chez les descendants on retrouvera b, élément de nouvelle apparition, tandis qu'elle était absente dans les générations précédentes.

Le même fait se renouvelant, on comprend ainsi l'origine des éléments d'iso-agglutination. Mais cette hypothèse admet implicitement que l'iso et l'autoagglu-

tination sont des phénomènes analogues, et admet l'influence directe des infections dans la création des éléments de l'isoagglutination.

Ces hypothèses restent à vérifier et nos connaissances sur la nature intime de l'agglutinine et de l'agglutinogène sont insuffisantes pour entrevoir la réalité des faits.

CONSEQUENCES PRATIQUES DE L'ISO-AGGLUTINATION

L'iso agglutination est restée du domaine théorique pendant longtemps. Mais bientôt elle a servi d'appui à des méthodes pratiques.

La transfusion sanguine n'est guère possible sans elle. Les déboires puis l'abandon pendant un siècle de la transfusion en témoignent. Depuis son application à cette opération les accidents ont été habituellement évités, car ceux-ci relèvent, nous l'avons déjà dit, de l'incompatibilité sanguine au moins pour les accidents graves (P. E. Weil et Isch-Wall). Le danger provient surtout de ce qu'un sang agglutiné par le sérum du receveur risque d'être hémolysé car tout sérum iso-agglutinant peut-être isolysant (Bordet).

En médecine légale, l'iso-agglutination a trouvé une première application dans l'identification d'une tache de sang après dilution de celle-ci. On pourra ainsi étudier les caractéristiques en agglutinines du sérum reconstitué, en le confrontant avec des hématies connues, on peut aussi tenter d'agglutiner les hématies de la tache par des sérums témoins.

Schülze fait observer que l'épreuve aura plus de valeur si le groupe ainsi déterminé est un groupe rare.

La discussion de la paternité est une seconde application que nous exposerons plus loin et qui repose sur la transmission héréditaire des caractères sanguins suivant les lois de Mendel. En réalité dans cette étude on peut aboutir à la conclusion qu'un enfant n'est pas d'un père supposé. On ne peut affirmer la paternité, que dans un certain nombre d'éventualités, du reste restreint.

L'iso-hémolyse a été modifiée depuis que nos connaissances de l'iso-agglutination se sont accrues. On ne sait si l'iso-hémolyse est un phénomène normal. Le mélange d'hématies et sérum inter-agglutinables ne donne pas d'hémolyse (Lamy) ; L. Moss ne peut mettre les isohémolysines que dans 25 % des cas mais elles se montrent alors obéissant aux lois de l'isoagglutination.

Sixten Hesser en fragilisant les globules, en les mettant à la glacière pendant 2, 3 jours, obtient la lyse d'hématies par un sérum agglutinant.

En pratique l'hémolyse anormale est celle qui se produit sans agglutination, soit sérums et hématies de même groupe soit sérum vis-à-vis des globules rouges IV inagglutinables (R. Debré, Lamy, Mlle Baudry).

L'utilisation de globules rouges IV non agglutinables paraît donc indiquée pour la recherche de la déviation du complément (Anderson, Hooker, Williams).

Dans la pathologie, l'isoagglutination a été introduite à l'occasion des recherches sur le cancer. Nous avons signalé déjà ces faits ; certains auteurs admettent que

les sujets dont le sang possède les agglutinogènes a b ou a, sont prédisposés aux tumeurs néoplasiques (Johannesen, Weitzner, Bendien).

Dans la pathologie de la grossesse, Mac Quarrie trouve une explication aux phénomènes de toxémie surtout à l'éclampsie, dans l'incompatibilité sanguine entre fœtus et mère. Dans 70 % des cas de toxémie l'incompatibilité fœto-maternelle existe d'après cet auteur. Mais ces faits n'ont pas été confirmés par Allen, Travlos, Le Rasle. Travlos, dans sa thèse, montre que l'incompatibilité sanguine fœto-maternelle n'est pas une condition suffisante pour expliquer la toxémie gravidique, la mort du fœtus in-utero ou encore la débilité congénitale.

II. — TECHNIQUE

Méthodes directes et indirectes pour la recherche de l'iso-agglutination. — Critique de la méthode de Beth-Vincent.

MÉTHODES DE RECHERCHE DE LA COMPTABILITÉ SANGUINE ET DU GROUPE SANGUIN

Il faut, semble-t-il tout d'abord, opposer deux méthodes très différentes : les procédés directs et les procédés indirects.

Les premiers consistent à mettre en contact le sang à déterminer provenant du donneur éventuel avec le sang du sujet receveur, ce qui permet de rechercher la *compatibilité sanguine*.

Les seconds se proposent d'étudier le sang du sujet vis-à-vis de sérums ou d'hématies dont les caractères sanguins sont connus — ces derniers procédés sont de beaucoup les plus répandus et ils permettent de déterminer le *groupe sanguin* du cas considéré.

Quel que soit le procédé direct ou indirect, l'observation de l'isoagglutination peut se faire macroscopiquement ou microscopiquement.

Dans le premier cas on fait le mélange : sérum-étalon-hématies sur une lame de verre, ou dans un tube à hémolyse, ou dans un verre de montre (Camus-Pa-

gniez), le mélange devient homogène, uniformément teinté. Il faut donner quelques secousses pour activer la réaction, ou balancer en permanence la lame pour éviter la sédimentation. L'aspect des grumeaux de globules rouges agglutinés est très spécial ; ils nagent dans un sérum devenu transparent, et sont faciles à reconnaître.

Pour éviter une coagulation du mélange on a proposé d'ajouter une goutte de solution de citrate de soude à 4,5 % ce qui permet de prolonger l'examen.

Moss a donné en 1917 la description du procédé microscopique. Il recueille le sang à examiner dans du sérum physiologique (1 goutte de sang, 2 cm³ d'eau physiologique).

Puis, il dépose sur une lamelle une goutte du sérum-étalon, une goutte de cette suspension globulaire et fait le mélange des deux, enfin il renverse la lamelle sur une lame à godet et après 30 minutes, observe l'agglutination au microscope.

Cette technique microscopique est en défaveur en France. Il nous a paru au contraire intéressant de suivre au microscope toutes les réactions : elle permet de reconnaître les vraies des pseudo-agglutinations ; elle révèle les agglutinations de faible intensité ou lente à apparaître. En un mot, sa précision est plus grande, elle est la seule acceptable pour les recherches scientifiques.

MÉTHODES DIRECTES

Ces méthodes sont de toute évidence, beaucoup plus minutieuses et beaucoup plus longues que les méthodes indirectes ; elles n'en sont pas moins intéressantes et quoique actuellement on les ait délaissées pour ce qui est de la pratique courante où l'urgence commande des techniques rapides, disons dès maintenant qu'elles constituent le mode le plus absolu de détermination de la compatibilité sanguine, et qu'en cas de doute par les autres méthodes on se basera sur les résultats de la technique directe.

Le principe en est simple : puisque dans la transfusion sanguine, les accidents graves proviennent de l'agglutination puis de la lyse des globules rouges injectés au receveur, il suffit de mettre les globules rouges du donneur éventuel en contact avec le sérum du receveur. La détermination ne sera complète que lorsque dans une seconde épreuve on aura étudié la réaction des globules rouges du receveur avec le sérum du donneur. Le principe se résume en une étude réciproque des éléments respectifs des deux sangs.

Nous passerons en revue quelques techniques indiquées :

Technique de V. Wallich et Levaditi

Elle a été décrite par ces auteurs en 1914. On recueille 2 cm³ de sang au donneur et au receveur dans un tube contenant quelques perles de verre, on agite

afin de défibriner, on centrifuge les sangs, le sérum surnageant est recueilli par décantation, puis on procède au lavage des globules rouges avec du sérum physiologique.

On fait avec quelques gouttes de globules rouges une suspension globulaire dans du sérum physiologique.

Il suffit alors de mettre en contact dans un tube à hémolyse, le sérum du receveur que l'on a décanté au début de l'opération, avec quelques gouttes de la suspension des globules rouges du donneur. S'il y a iso-agglutination, il se forme de gros paquets d'agglutinats et le mélange se clarifie. Sinon le liquide reste homogène, trouble et coloré en rose.

Méthode d'Epstein-Ottenberg

Pour obtenir le sérum on recueille le sang des sujets dans un tube que l'on abandonne à la coagulation. Il faut attendre l'exsudation du sérum.

Pour les globules rouges, les auteurs recueillent le sang dans 1 cm³, une solution citratée (10 cm³).

Chlorure de sodium 0,60

Citrate de soude. 1,00

Eau distillée QS pour 1000 cm³

On procède au lavage à l'eau physiologique des globules rouges et on fait l'émulsion globulaire.

On pratique alors les mélanges suivants dans des pipettes :

1 partie de suspension globulaire du donneur,

3 parties du sérum du receveur,

On ferme le bout effilé des pipettes et on les place à l'étuve à 37° pendant 30 minutes.

S'il y a compatibilité il ne doit pas y avoir agglutination et au bout de 3 heures, pas d'hémolyse.

L'opération inverse avec globules rouges du receveur et sérum du donneur se fera simultanément.

Méthode de Douris

Cet auteur s'est spécialement attaché à l'étude de l'iso-agglutination. Il critique les méthodes précédentes parce qu'elles nécessitent une centrifugation, et des lavages de globules. Il y a là, en effet, une perte de temps appréciable.

Il propose le procédé suivant :

« Recueillir quelques centimètres cubes du sang du malade auquel on doit faire une transfusion, laisser ce sang se coaguler, décanter le sérum.

D'autre part, recevez 1 centimètre cube de sang de chaque donneur éventuel dans des éprouvettes contenant 9 centimètres cubes d'une solution chlorurée citratée de formule :

Citrate de sodium	1 gr.
Solution de chlorure de sodium à	
9/1000	65 cm ³
Eau distillée qs pour 100 cm ³ .	

Ce sang dilué et citraté est employé directement comme émulsion globulaire à la dose de 0 cm³ 2 ou 0 cm³ 4.

L'examen du sérum du malade consiste à mélanger

dans des tubes à séro-réaction le sérum du malade avec le sang dilué et citraté de chaque donneur dans la proportion d'une partie de cette dilution pour trois parties de sérum. On agite énergiquement et on met à l'étuve à 37°.

Le donneur convenable est celui dont le sang citraté n'a pas donné lieu au phénomène d'agglutination ».

En cas d'agglutination, le liquide se décolore, les globules rouges forment une masse compacte au fond du tube. En cas de non agglutination, une secousse remet en suspension les globules rouges qui ont pu sédimenter durant la mise à l'étuve.

Douris décrit l'expérience critique suivante : ayant fait simultanément les techniques de Wallich et Levaditi d'une part et d'Epstein d'autre part, il constate que l'agglutination se fait plus rapidement dans la première réaction que dans la seconde et il incrimine le citrate de soude comme ayant une action disséminante (Gengou).

Il propose également de remplacer la solution citratée anticoagulante par la solution fluorée suivante :

Fluorure de sodium 2 gr.
Solution chlorurée sodium à 9 % . 132 cm³
Eau qs pour 200 cm³

On emploie 1 partie d'émulsion et 3 parties de sérum.

Douris préconise le fluorure, car l'action disséminante est plus faible et permet à l'agglutination de se faire plus rapidement qu'avec le citrate de soude.

Méthode du mélange des deux sangs

Le mélange d'une partie de sang du receveur et d'une partie de sang de chacun des donneurs éventuels peut donner des résultats intéressants. Cette méthode serait de beaucoup la plus rationnelle et la plus rapide, mais nous allons voir qu'elle n'est valable que pour quelques cas seulement.

Elle donne un résultat intéressant quand le mélange reste homogène, c'est-à-dire qu'il ne s'est pas produit d'isoagglutination ; dans ce cas, il y aura compatibilité. On aura affaire à 2 sangs de même groupe.

Dans tous les autres cas, il y aura agglutination. Et cependant, il ne s'agira pas forcément d'incompatibilité sanguine, car l'agglutination peut être due à l'agglomérat des hématies du receveur par le sérum du donneur, ce qui pratiquement est sans danger dans la transfusion sanguine, et ce qui, par conséquent, ferait rejeter des donneurs parfaitement acceptables.

Prenons un exemple, mélangeons deux sangs :

— Sang groupe I + sang gr. I, pas d'agglutination, compatibilité.

— Sang groupe I + sang gr. II, agglutination des hématies I par le sérum II ; mais pas d'agglutination des hématies II par le sérum I. Donc le sang II peut être injecté à un sujet I. Incompatibilité *apparente*.

— Sang groupe I et sang gr. III, agglutination, même conclusion.

— Sang groupe I et sang gr. IV, agglutination, même conclusion.

Nous avons trois fois une incompatibilité apparente car le groupe I est receveur universel. La méthode de mélange direct des sangs ne mettait pas ce fait en évidence.

Il n'est pas utile d'exposer les autres éventualités. Signalons cependant que le groupe 4 serait, sauf pour un receveur 4, toujours éliminé, en tant que donneur puisqu'il contient les agglutinines actives vis-à-vis des hématies des groupes I, II, et III et l'on éliminerait à tort le groupe des « donneurs universels ».

Une première technique basée sur ce principe a été fixée par Nunberger connue sous la dénomination technique des trois gouttes, appelée par Rosenthal « épreuve de sécurité maxima ». Elle consiste à mélanger sur une lame une goutte de solution de citrate de soude et une goutte de sang du donneur et du receveur.

Douris fait remarquer à l'occasion de l'action réciproque de deux sangs, tous deux citratés puis dilués avec du sérum physiologique, que le pouvoir disséminant du citrate de soude serait tel que l'agglutination ne pourrait pas se produire.

Nous ne croyons pas à une telle interprétation, il est probable que microscopiquement l'isoagglutination serait visible, à moins que la dilution faite avec le sérum physiologique ne soit trop considérable et qu'elle diminue proportionnellement le pouvoir agglutinant des sérums.

La seconde technique que nous voulons décrire présente un intérêt spécial, elle permet en effet de se rendre compte de la nocivité du sérum du donneur vis-à-vis des hématies du receveur. A plusieurs reprises, nous

avons indiqué que la plupart des auteurs négligent cette action, car ce sérum injecté est rapidement dilué dans le torrent circulatoire du receveur.

Néanmoins, l'activité sérique peut être telle que P. H. Levene et Mabee les incriminent dans certains accidents de la transfusion sanguine. Mais alors on en serait réduit aux transfusions de groupe à groupe ce qui serait parfois impossible car les groupes III et surtout I sont rarement rencontrés. On sait que dans ces cas, on a le plus souvent recours à un sujet de groupe 4 du « donneur universel » facile à déceler.

Cette technique est celle de Arthur Coca ; elle permet de trouver la compatibilité sanguine et de juger de la puissance agglutinante du sérum du donneur. Il faut aspirer une goutte de sang du donneur dans une pipette à numération des globules blancs jusqu'à la division 0, 5 (0 cc 05) et de compléter jusqu'au trait I (0 cc 1). Rejeter le mélange sur une lame porte objet. Recommencer l'opération pour le donneur.

Puis aspirer par le sang dilué du donneur jusqu'à 2 divisions 0 cc. 02, et le mélanger avec le sang du receveur en aspirant jusqu'au trait (0 cc. 1).

Observer l'agglutination microscopiquement. Si elle ne se produit pas, on peut transfuser. Si elle survient, elle peut être due soit à l'agglutination des hématies du donneur par le sérum du receveur, d'où contre-indication ; soit à l'agglutination des hématies du receveur par le sérum du donneur qui dans ce mélange est très dilué ; on en conclut que ce sérum est très agressif, d'où la contre-indication.

Technique de Jeanbrau et Giraud

Cette technique nous paraît une des plus intéressantes par sa simplicité.

On prélève 2 à 5 centimètres cubes de sang au receveur, on laisse coaguler. Ce qui se produit en 30 minutes environ. Puis on prélève ce sérum à l'aide d'une aiguille et d'une seringue rincée avec la solution de citrate de soude à 10 %, ce qui rend le sérum aspiré incoagulable.

On met une goutte de sérum sur une lame. On mélange une goutte de sang du donneur éventuel recueillie après piqûre de la pulpe du doigt et de 2 choses l'une : le mélange est homogène ; il n'y a pas agglutination, les 2 sangs sont compatibles. Il y a agglutination, amas globulaires dans un sérum transparent, il y a incompatibilité sanguine.

Certes on peut reprocher à cette technique d'utiliser le sérum frais, non vieilli, qui comme nous l'avons vu, risque d'être « empilants », c'est-à-dire de donner des pseudo agglutinations. Mais il nous paraît très possible de suivre l'agglutination au microscope entre lame et lamelle pour s'assurer qu'il s'agit d'agglutination vraie et non pas de fausse réaction.

Technique de Jeanbrau et Giraud modifiée

La technique précédente nous paraît une des plus adaptables à la pratique. Afin de la rendre plus rapide, nous proposons de recueillir le sang du receveur dans

une solution de citrate de soude ; de centrifuger quelques instants pour recueillir le plasma citraté devenu incoagulable. Afin d'éviter la fausse réaction on diluera une goutte de sang du donneur éventuel dans 20 gouttes de sérum physiologique.

Le mélange plasma du malade et suspension globulaire du donneur sera fait sur une lame ; on recouvrira la préparation d'une lamelle. On lira microscopiquement la réaction, ce qui permettra d'affirmer qu'il ne s'agit pas, quoique l'on ait à faire à un plasma frais, d'une fausse agglutination. Telles sont les précautions à prendre pour éviter les erreurs de lecture.

Nous voyons que les techniques directes permettent de se rendre compte de la compatibilité ou de l'incompatibilité sanguine de deux sujets sans se préoccuper du groupe auquel ils appartiennent. En ce qui concerne la transfusion, cette méthode est donc acceptable ; nous avons vu dans un chapitre antérieur que le nombre des groupes sanguins est discuté par certains auteurs, *aussi la méthode directe qui ne se base pas sur les groupes, paraît, de ce fait, recommandable dans la pratique.*

Cependant, cette méthode n'est pas en faveur. On lui objecte le temps qu'elle nécessite, la difficulté matérielle. Mais il suffit de choisir une technique simple ; de même, l'emploi de plasma non vieilli, est critiquable puisqu'en tant que sérum frais, il peut être pseudo-agglutinisant. Mais on sait que l'étude microscopique permet de distinguer la vraie de la fausse réaction.

Il n'y a qu'en cas d'extrême urgence que la méthode directe nécessite un temps trop long. Dans ces cas, il s'agit le plus souvent d'anémie aiguë ; or, l'état sanguin est alors tel qu'il risque de faire commettre des erreurs grossières avec la méthode indirecte de Beth-Vincent.

MÉTHODES INDIRECTES

Leur principe est de faire, pour un sang à déterminer les réactions du sérums vis-à-vis de globules rouges — témoins I, II et III, IV, ainsi que celles des hématies, vis-à-vis de sérums témoins I, II, III, et IV.

Mais la difficulté provient des hématies témoins ; celles-ci ne se conservent pas aisément dans du sérum physiologique ou sous forme de sang citraté. Sans doute certains artifices permettent une conservation plus longue des hématies, c'est ainsi de Turner et Rous (1916) proposent la préparation suivante : 3 parties du sang dans 2 parties de solution isotonique de citrate de soude à 3,8 % et 5 parties d'une solution de dextrose à 5,4 %. (Ces deux solutions étant stérilisées au préalable). Ce mélange sera conservé à la glacière. Nous avons, personnellement conservé ainsi pendant six semaines des globules rouges présentant par la suite un aspect normal et leurs caractères primitifs d'isoagglutination.

Il s'ensuit que, pratiquement, ce sont les sérums qui ont servi de témoins. Leur conservation est aisée, le temps pendant lequel ils conservent leurs caractères agglutinants peut être fort long, quoique P. E. Weil et

M. Lamy aient signalé des modifications de ces propriétés par le vieillissement.,

Comme nous allons le voir les méthodes indirectes basées sur le principe énoncé, permettent de concevoir différentes techniques.

1° *On ne possède pas de sérum étalon.* — Dans ce cas, le médecin isolé de tout centre spécialisé peut faire quelques épreuves préalables pour s'orienter. Il pourra d'abord considérer une première catégorie de sujets dont les globules rouges sont inagglutinables, il s'agit du groupe IV (Moss) groupe très souvent rencontré.

Puis faire une seconde catégorie avec les sangs dont le sérum est inactif ; il s'agira du groupe I. Enfin, il y a des sangs s'entre agglutinant entre eux, parmi lesquels le groupe II sera le plus fréquent ; l'autre sera le groupe III.

2° *On possède un sang témoin.* — Supposons que nous ayons à notre disposition un sang de groupe II. Séparons le sérum des globules rouges et procédons ainsi :

1° Sérum II en contact avec des globules rouges indéterminés. Nous aurons soit une agglutination et il pourra s'agir d'hématies III ou I, voir tableau n° 14, (page 84).

Soit pas d'agglutination et il s'agira ou d'hématies du même groupe II ou d'hématies inagglutinables gr. IV.

2° Les hématies II en contact avec le sérum indéterminé. Nous aurons ; soit une agglutination et il s'agira d'un sérum III ou IV, soit pas d'agglutination et ce sera un sérum II ou I.

EN RÉSUMÉ :

SÉRUM II +	Hématies X : <i>agglutination</i>	hématies III
	Il s'agit alors de :	ou hématies I
	Hématies X : <i>pas d'agglutin.</i>	hématies II
	Il s'agit alors de :	ou hématies IV
Puis :		
HÉMATIES II +	Sérum X : <i>agglutination</i>	sérum III
	On aura ou un	ou sérum IV
	Sérum X : <i>pas d'agglutination</i>	sérum II
	On aura ou	ou sérum I

On voit donc que connaissant un sang (sérum et hématies) on peut en déduire le groupe de différents individus.

Il en serait de même si le sang étalonné était du groupe III.

3° On possède les *hématies II et III*. — Dans ces cas, on peut étalonner le sérum inconnu en se basant sur les résultats suivants :

TABLEAU XIII

		HÉMATIES	
		II	III
SÉRUM X :	I	0	0
	II	0	+
	III	+	0
	IV	+	+

4° On possède deux sérums témoins II et III. — Méthode de Beth-Vincent. Pratiquement, le procédé est très répandu. Si l'on examine le tableau suivant, on comprendra que l'épreuve par les sérums II et III donne seule des résultats différents pour chaque groupe.

TABLEAU XIV

		SÉRUMS			
		I	II	III	IV
HÉMATIES	I	0	+	+	+
	II	0	0	+	+
	III	0	+	0	+
	IV	0	0	0	0

Beth-Vincent a établi une méthode actuellement très employée ; elle est basée sur l'épreuve par 2 sérums témoins II et III (lecture macroscopique).

Sur une lame porte objet on marque 2 points à l'angle gauche, 3 points à l'angle droit. Puis on verse une goutte de sérum-étalon II à gauche, une goutte de sérum III à droite.

On pique la pulpe du doigt du sujet à étudier ; on recueille une goutte de sang que l'on mélange à la goutte de sérum témoin II. On fait de même pour le sérum III ; le mélange, fait à l'aide d'une spatule, prend un aspect homogène, puis on balance la lame constamment.

Ce mouvement évite la sédimentation globulaire qui devient une cause d'erreur.

Au bout d'une demi à deux minutes, l'agglutination apparaît : le mélange homogène, du début, devient

transparent et dans le sérum nagent de gros amas de globules rouges agglutinés.

L'aspect est le même après dessiccation du sérum. Souvent, les agglutinations se disposent surtout à la périphérie de la goutte, signe de la bordure de Tzanck.

Résultats :

-- S'il y a agglutination du sang par les sérums II et III, il s'agit d'hématies du groupe I, puisqu'il contient les 2 agglutinogènes (a + b).

— S'il y a agglutination du sang par le sérum III = sang du groupe II car il contient l'agglutinogène b, sur lequel a agi l'agglutinine B du sérum témoin III.

— S'il y a agglutination du sang par le sérum II = sang du groupe III car il contient l'agglutinogène (a), sur lequel a agi l'agglutinine A du sérum témoin II.

— Enfin, s'il n'y a pas d'agglutination, = sang du groupe IV, car il ne contient pas d'agglutinogène et les sérums II (A) et III (B) restent inactifs.

Telle est la technique qui en quelques minutes permet de grouper les individus. Dans l'une des quatre catégories classiques.

L'agglutination est plus ou moins forte, c'est-à-dire que les grumeaux sont plus ou moins volumineux et que la réaction se produit plus ou moins rapidement. Les différences tiennent à la teneur en agglutinines des sérums ou en agglutinogènes des hématies. Nous reviendrons plus loin sur cette question.

Il y a lieu pour cette réaction de prendre quelques précautions : ne choisir que les sérums à pouvoir agglutinant élevé. Au besoin, suivant le conseil de Tzanck,

on peut mélanger plusieurs échantillons de sérums témoins du même groupe, et utiliser ce mélange polyvalent. Il est à conseiller d'employer pour la conservation, de l'acide phénique ou le quinosol, enfin de mettre les sérums témoins à la glacière.

CRITIQUE DE LA TECHNIQUE DE BETH-VINCENT

Comme la plupart des auteurs nous avons utilisé cette technique pour l'ensemble des recherches que nous exposerons. Malgré sa diffusion comme test pré-transfusionnel elle n'apporte pas toujours des résultats au-delà de toute critique.

En effet, il faut compter avec la pseudo agglutination dont nous avons parlé, résultant de la sédimentation rapide des globules rouges aboutissant à un aspect sableux ou même à un aspect simulant l'agglutination vraie. Erreur facile à commettre avec certains sérums qui ont un pouvoir de pseudo-agglutination, que le vieillissement ne fera que peu à peu disparaître (Mino).

A côté de cette fausse agglutination que l'on ne peut reconnaître macroscopiquement, il faut compter avec les agglutinations vraies peu intenses, lentes à apparaître. Or la réaction de Beth-Vincent doit se lire dans les quelques minutes qui suivent le mélange du sérum-test et du sang ; la dessiccation et la sédimentation ne permettent pas de prolonger la lecture, d'où une nouvelle source d'erreur ; que l'agglutination soit

faible et lente elle n'en existe pas moins et n'en est pas moins dangereuse en cas de transfusion sanguine. Elle peut n'être malgré sa lenteur d'apparition que le premier temps d'une hémolyse qui entraînera des accidents au cours de la transfusion.

Signalons du reste que le *facteur temps* pendant lequel s'effectue la réaction paraît pour les Américains très important. Ils lisent à partir d'une demi-heure jusqu'à 24 heures après le début du mélange sang-sérum quand ils font des recherches scientifiques sur l'iso-agglutination.

De plus la quantité des globules rouges à ajouter au sérum doit être envisagée, sinon elle risque d'être une troisième cause d'erreur. Si l'on en ajoute trop peu (cas d'anémie très intense) il se produit de petits agglutinats qui rappellent la sédimentation avec son aspect sableux, survenant au bout de quelques minutes. A l'opposé si la quantité de globules rouges ajoutés est trop considérable la réaction est encore faussée. Ottenberg (1911) a, en effet, montré que si les hématies sont trop nombreuses, il y a absorption massive des agglutinines du sérum, sans qu'il se produise d'iso-agglutination. Il rapporte les faits suivants : le mélange de 4 volumes de sérum avec six de suspension de globules rouges aboutit à une absorption totale des agglutinines, sans agglutination. Tandis que 8 volumes de sérum avec 2 d'hématies donnent une agglutination macroscopique, et absorption totale des agglutinines ; enfin 19 parties de sérum et 1 d'hématies donnent une agglutination macroscopique avec agglutinines résiduelles,

non absorbées car il y a dans ce mélange trop peu d'hématies. On voit en définitive que la quantité de globules rouges additionnés au sérum joue un rôle qui ne peut être négligé et qui amoindrit la valeur de cette technique.

Du reste P. E. Weil et Lamy rapportent à la Société médicale (juin 1924) que dans son ensemble la technique de Beth Vincent donne 80 % de résultats d'interprétation facile, et que dans les autres cas la lecture « manque de netteté », difficultés qui, pour eux, sont liées aux groupes intermédiaires, à l'influence médicamenteuse, au changement de groupe.

Il nous a paru intéressant de rechercher la valeur de cette technique qui est la plus répandue.

Cette expérience de contrôle fut ainsi conduite : nous faisons la réaction avec les hématies d'un sang mises au contact de 3 ou 4 séries des sérums-étalons II et III. Il importe tout d'abord de préciser le choix des sérums-étalons. Leurs provenances étaient les suivantes : La série A de sérum II et III avait servi de test prétransfusionnel pour de nombreuses transfusions ; la série B de sérum II et III provenait d'un laboratoire spécialisé ; la série C nous avait été confiée par un autre laboratoire, enfin la série D était préparée à l'aide de sangs dont les donneurs avaient, à maintes reprises, fourni du sang pour des transfusions.

L'âge des sérums entre également comme nous l'avons indiqué en étudiant la pseudo-agglutination en considération : trop jeunes ils risquent d'être « empilants »

et de produire des pseudo agglutinations. Vieillis à l'excès ils peuvent se modifier, acquérir ou perdre des agglutinines ainsi que P. E. Weil et Lamy l'ont signalé (1924).

Enfin, afin d'éviter les pseudo-agglutinations nous avons employé le procédé du kaolin de Falgairolle, qui consiste à ajouter au mélange sang + sérum, lorsqu'il agglutine, une goutte de kaolin lavé, dilué dans de l'eau physiologique.

Kaolin lavé : une partie.

Sérum physiologique à 9 % : 2 parties.

Le mélange sur la lame sera le suivant : 3 parties de sérum, 1 partie de sang, 1 partie de kaolin.

Dans la vraie agglutination l'addition du kaolin laisse subsister les agglutinats, dans la fausse agglutination, celle-ci disparaît.

En procédant aux expériences qui vont suivre nous avons également vérifié microscopiquement entre lame et lamelle qu'il s'agissait bien des agglutinats d'iso-agglutination et non pas de formation de rouleaux, ou de « piles de monnaies ».

Tous ces détails de l'expérimentation étant signalés il nous reste à grouper les résultats dans les tables suivantes (voir tableau XV, p. 90).

A la lecture de ces tableaux on est frappé de ces différences vraiment considérables. Quelques précautions nouvelles devaient être prises. Le 1^{er} cas C. D. a été étudié à nouveau en diluant les globules rouges suivant la technique suivie par les auteurs américains : une goutte de sang total citraté dans 20 gouttes de sérum

physiologique. Microscopiquement il ne s'agissait pas de « piles de monnaies » mais d'agglutinats légitimes. Ces résultats sont donc parfaitement acceptables.

TABLEAU XV

SANGS	SÉRUMS TÉMOINS			RÉSULTATS	EXAMEN MICROSCOPIQUE	ÉPREUVE AU KAOLIN
	Série	II	III			
C. D.	A	+	+	Gr. I	Agglutinat. vraie	Virage en IV
	B	0	0	Gr. IV		
	C	+	0	Gr. III	Agglutinat. vraie	Disp. Vir. en IV
	D	+	0	Gr. III	Agglutinat. vraie	Persistante
Theur.	A	+	+	Gr. I	Agglutinat. vraie	Virage en II
	B	0	+	Gr. II		
	W	0	+	Gr. II		
	D	+	+	Gr. I		Persistance
	C	+	+	Gr. I	Agglutinat. vraie	Virage en III
Andr.	A	+	+	Gr. I	Agglutinat. vraie	Persistance
	B	0	+	Gr. II	Agglutinat. vraie	Persistance
	C	+	+	Gr. I	Agglutinat. vraie	
	D	+	+	Gr. I	Agglutinat. varie	Persistance
Pap.	A	+	+	Gr. I	Agglutinat. vraie	Persistance
	B	0	+	Gr. III	Petits amas	Disparition
	C	+	0	(?)	microsc. avec le 3	
	D	+	0	Gr. III	Agglutinat. vraie	Persistance
Doc.	A	+	+	Gr. I	Agglutinat. vraie	Persistance
	B	0	0	Gr. IV		
	C	+	0	Gr. III		
	D	+	0	Gr. III	Agglutinat. vraie	Persistance

Ne pouvant tirer des conclusions de ce tableau, nous avons identifié les sérums de ces sangs à l'aide d'hématies témoins des groupes I, II, III et IV. Cette épreuve inverse à la première nous a montré que le sérum du 1^{er} cas appartenait au groupe III, le sérum Theur. au

groupe I, le sérum And. au groupe I; le sérum Pap. au groupe-III.

Seule l'étude des sérums nous a permis de déterminer les groupes des sangs tandis que la méthode de Beth-Vincent donnait des résultats variant d'une série de sérums-étalons à l'autre. Par contre pendant ces recherches nous avons vu au contraire des résultats absolument identiques avec les 4 variétés de sérums. La méthode de Beth-Vincent était donc satisfaisante dans les cas suivants :

TABLEAU XVI

SANGS	SÉRUMS TÉMOINS			RÉSULTATS	EXAMEN MICROSCOPIQUE	ÉPREUVE AU KAOLIN
Ham.	Série	II	III			
	A	0	+	Gr. II		
	B	0	+	Gr. II		
	C	0	+	Gr. II		
	D	0	+	Gr. II		
Cah.	A	+	+	Gr. I	Agglutinat. vraie	Persistance
	B	+	+	Gr. I	Idem	Virage en gr. 3
	C	+	+	Gr. I	Idem	car 2 disparaît
	D	+	+	Gr. I	Idem	Idem
						Persistance
Det.	A	0	0	Gr. IV		
	B	0	0	Gr. IV		
	C	0	0	Gr. IV		
	D	0	0	Gr. IV		

En résumé : on peut conclure de ces données que la méthode de Beth-Vincent est très irrégulière dans ses résultats. Ces faits méritent d'être discutés.

Rappelons, tout d'abord, qu'à notre avis, la seule

lecture certaine est donnée par l'examen microscopique.

L'épreuve au kaolin lavé faite suivant les règles indiquées par Peyre ne nous a pas permis de rectifier les incertitudes de l'épreuve de Beth-Vincent. Non seulement elle fait disparaître de fausses agglutinations, et c'est son but, mais encore elle fait virer des agglutinations légitimes, faussant ainsi les lectures.

On voit, en effet, dans le premier tableau le cas C. D. un virage de groupe I en groupe IV, de groupe III en groupe IV. Dans le 2^e cas Theur virage du groupe I en groupe II, de groupe I en groupe III. Dans le 3^e cas Pap. virage de groupe III en groupe IV. Dans le 2^e tableau un sang groupe I passe après épreuve au kaolin en groupe III.

Il nous a semblé également que lorsque les agglutinats n'étaient pas très volumineux, l'addition de kaolin les détruisait, qu'il s'agisse de vraie agglutination ou de sédimentation. Si au contraire leur volume était plus considérable les agglutinats persistaient.

Ces résultats ne permettent pas de reconnaître à l'épreuve au kaolin une valeur très grande comme méthode éliminant les pseudo-agglutinations.

Mais ce qui nous importe c'est de rechercher à quoi tiennent de si grandes différences dans la répétition de l'épreuve de Beth-Vincent.

On peut tout d'abord incriminer les sérums témoins. A leur sujet nous avons indiqué les précautions prises quant à leur provenance, à leur durée de conservation, à leur conservation en petites ampoules à la tempéra-

ture du laboratoire, ce qui paraît le mode le plus satisfaisant. Par ailleurs il nous semble difficile de les incriminer exclusivement, car ils ont servi à grouper les sujets du second tableau dont les résultats se sont montrés constants. On peut aussi penser qu'il s'agit pour ces sérums de propriétés quantitatives variables. Nous ne pouvons croire que les résultats si dissemblables tiennent uniquement à cette raison.

La différence, en effet, est trop considérable (résultat positif, ou négatif pour les mêmes hématies), et elle ruinerait du coup la méthode de Beth-Vincent pour la recherche du groupe sanguin.

Par conséquent, le choix des sérums-étalons d'une part, et d'autre part la teneur quantitative des agglutinines ne peuvent être incriminés. En outre le second tableau relate les expériences faites avec les mêmes sérums qui, en l'occurrence, donnent des résultats comparables.

De plus, si l'on étudie le premier tableau on constate que les sérums-témoins ont été actifs vis-à-vis de globules rouges qui n'auraient pas dû être agglutinés.

C'est ainsi que dans le cas C. D. le sérum témoin III de la série A, agglutinait les globules rouges C. D. dont le plasma est du groupe III, autrement dit ce sérum-témoin III agglutinait des globules rouges du même groupe. Il faut supposer dans ces conditions qu'il ait trouvé sur les globules rouges un agglutinogène qui les rendait agglutinables. A ce sujet rappelons que la suspension globulaire mélangée au sérum et examinée au micros-

cope donnait des figures d'agglutination vraie, il ne s'agissait pas de pseudo-agglutination.

De même pour le cas Pap, les sérums témoins III des séries A et B donnaient une agglutination pour les globules rouges Pap, qui en réalité appartiennent à un sang dont le sérum est du groupe III. Là encore il faut supposer qu'il y ait une propriété spéciale des globules rouges de Pap.

Du reste P. E. Weil et Lamy ont signalé, dans leur étude sur le vieillissement des sérums-étalons, un fait analogue, un sérum étalonné III par vieillissement agglutinait les hématies III et IV.

Nous voyons qu'il existe là une propriété des globules rouges, telle, qu'ils peuvent être agglutinés par certains sérums du même groupe, *tandis qu'ils ne le sont pas par d'autres sérums également du même groupe.*

En définitive nous croyons donc plus volontiers pouvoir expliquer les résultats inconstants du 1^{er} tableau par les propriétés globulaires, plutôt que par altérations des sérums témoins. Nous avons en effet vu que le sérum des sangs, dont les globules rouges sont difficiles à grouper par la méthode de Beth-Vincent faite en série, sont facilement identifiables par les hématies témoins.

Nous avons exposé au chapitre de la « Pluralité des groupes » que de nombreux auteurs ont rencontré des variétés différentes de globules rouges du même groupe.

On peut forcément poser à leur sujet la question des *polyvalences globulaires.*

Sans doute certains auteurs objecteraient qu'il s'agissait dans des cas, de simples groupes ambigus, mais

deux faits sont frappants : c'est que le nombre de groupes ambigus trouvé est beaucoup trop considérable. S'il en est ainsi la classification classique des 4 groupes perd considérablement de sa valeur.

Ensuite ces sangs étudiés ne sont groupes ambigus qu'avec certains sérums-étalons, s'ils l'étaient réellement il faudrait qu'ils se montrent groupes ambigus dans les 4 séries d'épreuves.

Quant à la valeur même de cette expérimentation nous présentons les faits d'isoagglutinations comme étant indubitablement les agglutinations vraies et non pas des « piles de monnaies ». Averti comme nous l'étions de ce fait, toutes les précautions ont été prises à ce sujet, pour éviter l'erreur.

Michon a rapporté à la société de Biologie en 1924 des faits intéressants, que l'on peut rapprocher de l'étude précédente quoiqu'elle s'en éloigne par les techniques. Il recherche tout d'abord le pourcentage des groupes sanguins repérés par la méthode de Beth-Vincent.

Il étudie ensuite 93 sangs par interréactions d'hématies et de sérums de ces 93 sangs. Il a pu distinguer :

43 gr. II, 23 gr. IV, 17 gr. III, 7 gr. I, 3 gr. ambigus.

C'est dire que par rapports aux pourcentages donnés par la méthode Beth-Vincent, le taux des groupes 4 est très faible, celui des groupes III est considérable, comme celui du groupe I.

Deux des groupes ambigus étaient les suivants :

a) hématies II et sérum I

b) hématies I et sérum 4 peu actif.

Michon conclut que la méthode de l'interréaction

multiple est la seule scientifique. Signalons du reste que c'est elle qui a servi en 1901 à Landsteiner à établir les 3 groupes et plus tard à Jansky et Moss à découvrir le 4^e groupe classique.

Michon ajoute que pratiquement la méthode de Beth et Vincent ne peut être prise en considération qu'à la condition d'employer les stocks sérums sélectionnés, surtout ceux du groupe II. *Enfin, pour lui, l'essai direct du sang aura le dernier mot.*

Michon ne trouve pas le même pourcentage des groupes sanguins en procédant par l'inter réaction et par la méthode de Beth-Vincent. Nous avons mis en évidence des faits montrant les irrégularités très nombreuses et très grandes que donne cette technique. Son emploi doit donc être souvent contrôlé par d'autres méthodes, car elle risque d'entraîner des erreurs dont la gravité est évidente. Récemment, nos collègues R. Benda et Le Clerc ont rapporté un accident de transfusion sanguine lié à l'incompatibilité, malgré l'épreuve préalable de Beth Vincent. Ils tendent à considérer que la technique directe offre seule une sécurité absolue.

Actuellement la transfusion sanguine a été pratiquée sur une grande échelle. Malgré les recherches de groupes préalables, les accidents surviennent, habituellement peu graves, car l'injection du sang peut être suspendue dès les premiers symptômes d'intolérance. Or ces accidents sont déterminés par l'incompatibilité sanguine, ainsi que le reconnaissent ceux qui étudièrent ces faits accidentels. Ceux-ci ne doivent pas amoindrir la transfusion sanguine, dont les succès thérapeutiques

ne sont plus discutables, ils doivent plutôt faire douter de la méthode de groupement.

Celle de Beth-Vincent nous est apparue très critiquable ; il est certain que cette technique est grossière ne tenant guère compte des réactions lentes à apparaître, ou de faible intensité.

Pratiquement chaque fois que cela est possible et que l'urgence n'est pas extrême il faut recourir à la technique directe (voir tech. de Jeanbrau et Giraud modifiée). Elle ne se rapporte ni à des sérums tests dont on peut douter, ni à la théorie des groupes sanguins qui ne tient pas compte des groupes ambigus et donne directement la réaction des sangs des donneurs et receveurs l'un par rapport à l'autre. Dans ces conditions la compatibilité sera un fait certain.

III. — GROUPES SANGUINS

AU COURS DE LA PREMIÈRE ENFANCE

Rapport avec ceux de la mère. — Fixité du groupe de l'enfant. — Incompatibilité biologique entre mère et enfant. — Eléments d'iso-agglutination au cours de la première enfance. — Intensité de l'iso-agglutination chez le jeune enfant.

LES GROUPES SANGUINS AU COURS DE LA PREMIÈRE ENFANCE

Les éléments de l'isoagglutination sont constitués par les agglutinines du sérum et les agglutinogènes des hématies, de telle sorte que leur combinaison est fixe et spécifique. Ils ne paraissent pas le terme final de modifications sanguines déterminées par les maladies ou les infections comme le sont les anticorps microbiens. Ils préexistent aux phénomènes pathologiques survenant au cours de l'existence d'un sujet, et ceci va à l'encontre des idées primitives que l'on se faisait de l'isoagglutination. Néanmoins l'indépendance n'est que relative et les états pathologiques influent sur ces phénomènes sanguins, non pas pour modifier profondément les éléments d'isoagglutination qui restent spécifiques et invariables, mais parfois pour en augmenter le pouvoir agglutinant. Le taux des globulines du sérum, oscillant avec certaines infections, modifient parallèlement les substances agglutinantes.

Remarquons du reste que l'autoagglutination apparaît souvent au cours d'états pathologiques trypanosomiasés, syphilis, ictère hémolytique, etc.

Etant donné la parenté de l'iso et de l'auto agglutination, ainsi que le rôle des maladies sur cette dernière, il paraît probable qu'il y a une certaine relation entre les états pathologiques et l'isoagglutination.

Mais cette influence ne peut être que très faible ; les éléments fondamentaux de l'isoagglutination, les agglutinogènes des hématies, sont combinés entre eux, de telle sorte qu'ils donnent au sujet, une individualité sanguine.

Cette conception se déduit de tout l'exposé précédent et s'appuie également sur l'étude de l'isoagglutination chez le jeune enfant que nous avons maintenant à envisager.

C'est en effet au cours du jeune âge que se constitue le groupe sanguin ; ses éléments apparaissent dès la naissance et se complètent par la suite. C'est ainsi que l'autonomie sanguine apparaîtra rapidement et sera toujours établie à la fin de la première enfance.

L'étude des groupes sanguins du jeune enfant présente, en outre, une déduction pratique d'importance depuis que la transfusion sanguine devient un procédé thérapeutique qui s'étend de plus en plus.

On est tenté de croire qu'il suffit alors de transfuser le sang de la mère au nourrisson : il n'en est rien et l'on risque même au cours des premières semaines de l'existence des accidents d'incompatibilité sanguine.

Ceci tient à la différence du groupe entre la mère et l'enfant dans un certain nombre de cas.

Une seconde étape de cette étude consistera à rechercher, comme nous l'avons pratiqué, l'état du sang à la

naissance et les modifications qui se produisent dans les mois qui suivent.

Enfin il est une question touchant à l'hérédité des caractères sanguins, qui fut dès longtemps étudiée et que nous rappellerons brièvement.

1° LES GROUPES SANGUINS DE L'ENFANT - PAR RAPPORT A CEUX DE LA MÈRE

Les caractères sanguins, quoi que l'on puisse penser au premier abord, ne sont pas transmis directement de la mère à l'enfant. Nous montrerons qu'il y a naissance d'éléments sanguins d'isoagglutination dans le fœtus. Il existe comme une barrière placentaire qui permet au fœtus un développement autonome. Car s'il est des cas où le groupe du nourrisson est analogue au groupe maternel, il en est d'autres où il diffère.

Etudions tout d'abord ces faits. Nous avons groupé par la méthode courante de Beth-Vincent une centaine de mères et enfants ou parfois sang du cordon.

Ces résultats sont les suivants : dans 60 cas le groupe était identique à celui de la mère, dans 40 cas il différait. Le chiffre est donc de 60 % de compatibilité. On est frappé de voir combien il est fréquent d'avoir une incompatibilité sanguine chez des enfants dont l'âge variait de 1 jour à 1 an 1/2 environ.

En cas d'incompatibilité il existait les proportions suivantes (40 cas).

TABLEAU XVII

Une fois la mère était du groupe 1	— l'enfant du 2
Une fois la mère était du groupe 1	— l'enfant du 3
18 fois la mère était du groupe 2	— l'enfant du 4
Une fois la mère était du groupe 2	— l'enfant du 3
3 fois la mère était du groupe 3	— l'enfant du 4
Une fois la mère était du groupe 3	— l'enfant du 1
14 fois la mère était du groupe 4	— l'enfant du 2
Une fois la mère était du groupe 4	— l'enfant du 3

On voit que la combinaison la plus fréquente (18 fois) est 2-4 ensuite 14 fois 4-2. Et cela se comprend par la fréquence des groupes 2 et 4 chez l'adulte. On conçoit dans les cas 4-2 qu'il y a influence paternelle évidente puisque les globules rouges maternels (IV) ne contiennent pas d'agglutinogène. De même l'influence paternelle doit jouer pour les cas mère 2 (a), enfant 3 (b) car l'agglutinogène b doit venir soit d'un père (a b) gr. I, soit d'un père, gr. III (b). Il en est ainsi également pour le cas mère 4, enfant 3, et pour la combinaison mère 3 (b), enfant 1 (a b), puisque c'est le père qui a dû transmettre l'agglutinogène a.

Nous verrons plus amplement comment se transmettent ces éléments maternels ou paternels. Nous ne faisons que de signaler les faits.

Dans les 60 % de compatibilité, mère et enfant nous avons trouvé : groupe I, 1 fois, gr. II, 24 fois, gr. III, 3 fois, gr. IV, 32 fois.

La statistique sur 100 enfants de 1 jour à 1 an 1/2, montre que la répartition des groupes chez le jeune

enfant est tout à fait analogue à celui de l'adulte. Nous avons trouvé : groupe I, 2 %, gr. II, 39 %, gr. III, 6 %, gr. VI, 53 %.

Les groupes II et IV sont fréquents, le groupe I est le plus rare.

Chez les mères nous trouvions : groupe I, 3 %, gr. II, 43 %, gr. III, 7 %, gr. VI, 47 %.

En débutant cette étude nous avons supposé que la maladie faisait apparaître le groupe sanguin chez les enfants. En réalité le sang de l'enfant est « groupable » par la méthode de Beth-Vincent dès la naissance, avant qu'une infection ne vienne modifier l'état constitutionnel du sujet. Chez les enfants sains nous relevons les chiffres suivants : 64 cas dont 34 de même groupe (54 %) et 30 de groupe fœto-maternel différent.

Chez les enfants ayant présenté une affection du bas âge : sur 35 cas 25 étaient du même groupe (71 %) et 10 d'un groupe différent de celui de la mère.

FIXITÉ DU GROUPE DE L'ENFANT

Le groupe sanguin recherché par la méthode indirecte de Beth Vincent, se basant uniquement sur la présence des agglutinogènes, ne nous a pas paru varier dans les quelques cas que nous avons pu suivre. Le groupe sanguin du nourrisson paraît stable. Un enfant de 4 mois était du groupe 2, revu à 6 mois son groupe était le même. Un second à un mois de distance restait du groupe 4, un troisième avait un groupe 2 invariable

après 2 mois, enfin un quatrième groupe à l'âge de 4 jours, de 3 mois 1/2, de 6 mois restait du groupe 2 ; dans ce cas, la mère de l'enfant était du groupe 4 et le père du groupe 2.

Ce dernier enfant a présenté une maladie infectieuse passagère (Rhino-pharyngite avec bronchite aiguë) qui n'a pas modifié son groupe sanguin.

L'opinion des auteurs se rapproche de celle que l'on déduit des faits précédents. Nos chiffres sont analogues à la plupart des taux publiés pour le pourcentage des cas dans lesquels le groupe est différent entre mère et enfant ; de Biasi 46 %, Travlos 38 %, Chavasse 33 %.

Rappelons que nos recherches donnaient 40 %. Ce taux diffère essentiellement de ceux de Le Rasle 28 %.

Le pourcentage des groupes sanguins chez l'enfant que nous indiquions plus haut est analogue à celui de l'adulte, et correspond dans l'ensemble aux chiffres des différents auteurs :

TABLEAU XVIII

	Groupes			
	I	II	III	IV
De Biasi	12	17	24	47
Mac-Quarrie	4	28	23	48
<i>En France :</i>				
Travlos	2,3	56	5,4	36,3
Le Rasle	4	51	7	38
Hamburger	5	39	6	53

Notre chiffre de groupe 4 est particulièrement élevé par rapport aux chiffres précédents trouvés en France.

Quant aux données américaines nous rappelons qu'il faut tenir compte de la race ainsi que nous l'avons signalé dans un chapitre précédent. Du reste notre chiffre de groupe 4 peut en réalité ne pas être définitif, en ce sens, que certains sangs peuvent par la suite acquérir des agglutinogènes pendant la première année, ainsi que Happ l'a observé.

Enfin la technique n'est pas la même pour chaque auteur, certains utilisent des procédés macroscopiques, d'autres microscopiques.

Signalons cependant que la technique de Beth-Vincent a donné à Travlos, à Le Rasle et à nous-même des chiffres assez différents.

INCOMPATIBILITÉ SANGUINE BIOLOGIQUE ENTRE LA MÈRE ET L'ENFANT OU INVERSEMENT

Le chiffre de 40 % des cas dans lesquels la mère et l'enfant ne présentaient pas le même groupe ne constitue pas le pourcentage des incompatibilités, car il n'y a incompatibilité que s'il y a agglutination des globules rouges de l'un par le sérum de l'autre.

Il faut donc rechercher dans ce chiffre de 40 % les cas dans lesquels il y a compatibilité sanguine de la mère à l'enfant, ce qui abaissera sensiblement ce taux. Autrement dit, le groupe peut différer sans qu'il existe une incompatibilité.

Pretons le détail de ce chiffre (tableau f7).

La mère étant du groupe 1 incompatibilité pour l'enfant 2, mais inversement l'enfant est compatible avec 1 puisqu'il n'y a pas d'agglutinine dans le sérum 1. De même incompatibilité entre la mère 1 et l'enfant 3. Dans le sens inverse il y a au contraire compatibilité.

La mère étant du groupe 2 l'enfant du groupe 4, l'incompatibilité existe, elle est absente de 4 vers 2. La mère étant du groupe 2, l'enfant du groupe 3, l'incompatibilité cette fois existe dans les deux sens.

Nous avons trouvé les combinaisons mère 3, enfant 4, où il y a incompatibilité de 3 à 4 mais pas inversement et sa possibilité mère 3, enfant 1 où il y a compatibilité entre 3 et 1, et non inversement de 1 à 3.

Dans la combinaison mère 4, enfant 2, compatibilité, mais pas inversement, et mère 4, enfant 3, même conclusion.

Si bien que de 40 % chiffre où les groupes diffèrent il n'y a, en réalité, incompatibilité que dans les cas où le sérum de l'enfant agglutine les globules rouges de la mère, or ce fait ne se produit pas dans les combinaisons, mère 3 enfant 1, mère 4 enfant 2, mère 4 enfant 3, qui sont au nombre de 16, si bien que l'incompatibilité sang de la mère pour l'enfant s'abaisse à 24 %.

Et en réalité, nous allons montrer plus loin que ce chiffre considéré, peut encore s'abaisser. Mais d'une façon, imprévisible, du fait de l'existence ou de l'absence d'agglutinines du sérum de l'enfant. S'il y a absence, ce dernier deviendra receveur de tous les globules rouges maternels, quel qu'en soit le groupe, ce qui diminue encore le chiffre de 24 %.

Nous ne pouvons donc pas donner un chiffre absolu du pourcentage des incompatibilités il est de 24 % ou peut-être inférieur, il faut en effet rechercher les agglutinines du sérum fœtal pour le fixer.

ÉLÉMENTS D'ISOAGGLUTINATION AU COURS DE LA PREMIÈRE ENFANCE

Contrairement à l'opinion émise par quelques auteurs nous avons toujours pu grouper, par la méthode de Beth Vincent le sang d'un enfant et ceci dès la naissance. Ce qui revient à admettre l'existence d'agglutinogènes sur les hématies de nourrisson. Le sang fœtal présentait le même caractère (études faites sur le sang du cordon).

Dans l'ensemble les agglutinogènes sont décelables dès la naissance et distribués d'une manière analogue à ceux de l'adulte.

Avec M. Robert Debré nous avons montré que le nourrisson présente un groupe sanguin qui cadre avec la classification de Moss Jansky, établie pour l'adulte. Mais l'étude complète du sang doit être poursuivie pour mettre en évidence les différences qui existent cependant avec le sang de l'adulte. Elle nous a paru porter sur la teneur qualitative et quantitative des agglutinines.

Dans 50 cas nous avons séparé le sérum des hématies, du sang de nourrisson, prélevé par ventouse scarifiée. Les hématies étaient étudiées avec les quatre

sérums-étalons I, II, III et IV et les sérums, convenablement vieillis pour éviter la pseudo-agglutination, furent mis en contact avec les 4 variétés étalonnées de globules rouges. Nous avons systématiquement employé la lecture macroscopique et microscopique et fait des vérifications avec la méthode du kaolin lavé de Falgairolle.

Sur un total de 50 cas, sangs d'enfants depuis la naissance jusqu'à 2 ans nous avons trouvé 30 cas où il existait des agglutinines ce qui donnerait un taux de 60 %. Mais il est indispensable pour juger de la répartition suivant l'âge d'établir des tableaux.

TABLEAU XIX

Enfants de la Naissance à 3 mois

Cas	Groupe de la mère	AGE du nourrisson	AGGLUTININES du sérum de nourrisson				RÉSULTATS	AGGLUTINOGENES des hématies du nourrisson				RÉSULTATS
			1	2	3	4		1	2	3	4	
1	gr. 4	1 mois 1/2	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	0	0	gr. 4
2	gr. 1	3 semaines	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	+	0	+	gr. 3
5	gr. 4	3 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	0	0	gr. 4
6		3 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
7		3 semaines	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
9	gr. 4	18 jours	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
11	gr. 2	1 mois 1/2	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
16		2 mois	+	+	0	0	Absence partielle	0	0	0	0	gr. 4
17		2 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
24		2 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	0	0	gr. 4
25	gr. 2	1 mois 1/2	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
27		2 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
35		3 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
36		2 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
49		8 jours	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
59		Sans cordon	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2

TABLEAU XX
Enfants de 3 à 6 mois

Cas	GROUPE de la mère	AGE du nourrisson	AGGLUTININES du sérum de nourrisson				RÉSULTATS	AGGLUTINO- GÈNES des hématies du nourrisson				RÉSULTATS
			1	2	3	4		1	2	3	4	
3	gr. 4	5 mois 1/2	—	—	0	0	Absence partielle	0	0	0	0	gr. 4
10		5 mois 1/2	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
13		4 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
20		4 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
21		4 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
23		5 mois 1/2	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
26		4 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
32		5 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
34		3 mois 1/2	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	0	0	gr. 4
37		4 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	0	0	gr. 4

TABLEAU XXI
Enfants de 6 à 12 mois

Cas	GROUPE de la mère	AGE du nourrisson	AGGLUTININES du sérum de nourrisson				RÉSULTATS	AGGLUTINO- GÈNES des hématies du nourrisson				RÉSULTATS
			1	2	3	4		1	2	3	4	
4		7 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 4
14		6 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
18		9 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
19		8 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
22		8 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
28		7 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
29		6 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
30		7 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
31		6 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
33		7 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
38		6 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
39		8 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2

TABLEAU XXII
Enfants de 12 à 24 mois

CAS	GROUPE de la mère	AGE du nourrisson	AGGLUTININES du sérum de nourrisson				RÉSULTATS	AGGLUTINO- GENES des hématies du nourrisson				RÉSULTATS
			1	2	3	4		1	2	3	4	
8		14 mois	+	+	0	0	gr. 3	0	+	0	+	gr. 3
12		17 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
15		12 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
40		20 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
41		20 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
42		24 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
43		21 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
44		24 mois	+	0	+	0	gr. 2	0	0	+	+	gr. 2
45		24 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4
46		18 mois	+	+	0	0	gr. 3	0	+	0	+	gr. 3
47		13 mois	0	0	0	0	Pas d'agglutinines	0	0	+	+	gr. 2
48		24 mois	+	+	+	0	gr. 4	0	0	0	0	gr. 4

Ces tableaux établissent clairement que dans de nombreux cas il n'y a pas d'agglutinines dans le sérum de jeunes enfants. Les caractères spécifiques du sérum est donc tardif par rapport à l'établissement de la spécificité des hématies. Ces différences s'accroissent d'autant plus que l'enfant est jeune.

De la naissance à 3 mois, sur 16 cas, 5 fois seulement, nous avons trouvé des agglutinines (31 %).

De 3 mois à 6 mois sur 10 cas, 5 fois il existait des agglutinines (50 %).

De 6 mois à 12 mois, 9 fois sur 12 il y avait un sérum actif (75 %).

De une année à 2 ans, 11 fois sur 12 le sérum contenait les agglutinines (91 %).

La progression montre avec évidence le rôle de l'âge.

Groupes incomplets.

Les tableaux précédents permettent encore une déduction relative aux sérums d'enfants. Dans certains cas, en effet, on ne trouve pas l'agglutinine correspondante à l'agglutinogène des hématies, quoique le sérum ne soit pas inactif pour certaines hématies-témoins.

Cette observation ne peut porter que sur les sérums du groupe IV puisqu'ils contiennent deux agglutinines et que l'une d'elles pourra parfois manquer.

Nous relevons parmi ces faits quatre sangs :

1° *Un enfant* de 2 mois, dont les hématies de son sang étaient du groupe IV, avait un sérum agglutinant les globules rouges témoins I (a b) et II (b) car il contenait l'agglutinine B. Mais il était inactif vis-à-vis des globules rouges III (a) car le sérum ne possédait pas encore l'agglutinine correspondante (A) : c'était donc un sang incomplet.

2° Observation identique chez un enfant de 3 mois 1/2.

3° *Dans le sang de cordon*, les hématies étaient du groupe IV, le sérum possédait l'agglutinine pour les hématies I et II, mais n'agglutinait pas comme dans les 2 cas précédents, les hématies III.

4° Enfin au sang de cordon, dont les globules rouges étaient du groupe IV, ne possédait pas, dans son sérum, l'agglutinine vis-à-vis des globules rouges témoins II. Il contenait donc l'agglutinine A, (absence de B).

Il semble donc que l'agglutinine du groupe II (A) appa-

raïsse plus précocement que l'agglutinine (A) (3 fois sur 4).

En réalité les sérums incomplets sont rares, puisque sur 50 cas de sangs d'enfant et 15 sangs du cordon (65 cas) nous avons relevé 4 fois seulement un sérum incomplet.

A ce sujet nous pouvons peut-être supposer que les groupes ambigus de l'adulte, dont nous avons rappelé l'existence dans un chapitre précédent, peut résulter de la persistance de cet état infantile du sérum. On peut en effet admettre que l'agglutinine manquant chez l'adulte faisait défaut dès le jeune âge. On a, du reste, peine à croire, qu'une agglutinine d'un sérum complet d'adulte puisse disparaître à un moment donné pour devenir incomplet.

A ce sujet P.E. Weil et Isch-Wall signalent que les groupes ambigus se comptent surtout parmi les sangs I et IV. Ce qui vient donner un nouvel argument à notre opinion car ce sont précisément dans les sangs contenant 2 agglutinines ou 2 agglutinogènes, qu'il peut y avoir absence de l'une ou de l'autre, et persistance d'un état infantile du sérum ou des hématies.

A quel moment apparaissent les agglutinines ?

C'est là un problème délicat ; rien ne nous paraît plus variable. Le sérum d'un enfant de 13 mois ne possédait pas d'agglutinines, tandis qu'au contraire de nombreux sangs de cordon les contiennent toutes.

Nous avons cependant pu saisir l'apparition des éléments du sérum dans certaines recherches. A cet effet,

nous avons étudié une quinzaine de sangs, de la mère, du cordon, de l'enfant âgé de 7 jours.

Les résultats intéressants pour la date d'apparition des éléments d'isoagglutination sont les suivants :

1° Sang mère II.

Sang cordon : hématies II, *sérum pas d'agglutinines.*

Sang enfant à 8 jours : hématies II, *sérum agglutinait les hématies témoins 1 et 3 avec une intensité moyenne.*

2° Sang mère groupe II.

Sang cordon : hématies gr. II, *sérum inactif.*

Sang enfant 7 jours : hématies II, *sérum agglutinant les hématies 1 et 3, intensité moyenne.*

3° Sang mère groupe IV.

Sang cordon : hématies IV, *sérum incomplet agglutinant 1 et 3.*

Sang enfant 7 jours : hématies IV, *sérum agglutinait les hématies témoins I, II, III, il avait donc acquis en une semaine une 2° agglutinine.*

A l'occasion de cette étude nous avons observé quelques anomalies des agglutinogènes des hématies.

1° Sang mère groupe II.

2° Sang cordon : *hématies inagglutinables* sérum inactif. On ne peut dans ce cas tirer aucune conclusion, état neutre.

3° Sang de l'enfant : *hématies agglutinées par le sérum-témoin 3.* Sérum toujours inactif. Il est donc apparu un agglutinogène en une semaine de temps.

1° Sang. mère groupe II.

2° Sang cordon : *hématies pas agglutinables* ; sérum inactif, donc état neutre.

3° Sang enfant : *hématies agglutinées par le sérum 3, acquisition d'un agglutinogène, sérum inactif.*

Nous avons précédemment vu qu'il nous paraissait plus fréquent de voir apparaître l'agglutinine B du sérum III ; *l'agglutinogène du groupe II₁ semble être d'apparition plus précoce que celui du groupe III.*

Mais ces faits sont dans l'ensemble très rares, cependant leur intérêt est réel, car ils montrent la formation progressive des éléments de l'isoagglutination.

Habituellement ces recherches faites sur les sangs de la mère, celui du cordon et de l'enfant, montraient l'identité du sang du cordon et de l'enfant sauf évidemment dans les cas précités où il existait des différences portant sur les agglutinogènes ou sur des agglutinines. Mais signalons à ce sujet un cas dont nous ne pouvons expliquer le détail car il ne cadre pas avec les déductions précédentes :

Mère sang groupe 4.

Sang cordon : hématies gr. 4 ; sérum contient des agglutinines car il agglutine fortement les hématies 2 et 1, moyennement les hématies 3.

Sang enfant : hématies 4, sérum absolument inactif.

En dehors de ce dernier exemple, la concordance était parfaite, même en ce qui concerne la puissance et l'intensité de la réaction.

D'autres irrégularités ont été relatées dans une étude sur l'interagglutination publiée par Nadia Du Bouchet, dans laquelle malgré l'identité des groupes de la mère et l'enfant, l'auteur signale une interagglutination des

hématies de l'enfant par le sérum maternel. Nos vérifications faites à l'occasion des recherches précédentes ne nous ont jamais montré d'interagglutination anormale dans le cas où les 2 sujets étaient du même groupe.

INTENSITÉ DE L'ISOAGGLUTINATION CHEZ LE JEUNE ENFANT

A l'occasion de ces recherches nous avons, maintes fois, observé la rapidité de certaines agglutinations des hématies de nourrissons par les sérums-témoins ; parfois au contraire celles-ci apparaissaient plus lentement et macroscopiquement les agglutinats, étaient de petit volume.

De même le sérum possédait, suivant les sangs considérés, un pouvoir agglutinant très variable. Le plus souvent, du reste, la teneur en agglutinine devait être aussi considérable que chez l'adulte puisque l'aspect macroscopique était analogue. L'image était la même par exemple, que celle d'une isoagglutination obtenue avec les sérums-témoins et des globules rouges d'adultes.

Cependant la recherche du taux d'agglutination de ces sérums pour des hématies déterminées, a donné des résultats contraires à cette supposition basée sur le seul aspect macroscopique.

1° Sérum d'enfant groupe IV avec hématies adulte II (Hamb.) donnait une forte agglutination.

La dilution du sérum à 1/2 ralentissait déjà considérablement l'agglutination, microscopiquement la lecture

montrait de nombreux agglutinats. Au $1/3$ macroscopiquement, plus aucun aspect d'isoagglutination, celle-ci était seulement décelable microscopiquement. Par la suite le sérum dilué à des taux plus considérables était devenu inactif.

2° Sérum IV d'enfants avec hématies II (Hamb.). La dilution du sérum permettait l'isoagglutination jusqu'au $1/4$.

3° Troisième sérum donnant avec les mêmes globules II d'adulte une très forte agglutination analogue, à celle que l'on obtient en général avec un sérum d'adulte. Néanmoins la dilution donnait l'agglutination jusqu'à $1/2$; au $1/3^e$ il n'existait aucune agglutination ni macroscopique ni microscopique.

Donc l'aspect macroscopique ne renseigne pas sur la puissance d'agglutination d'un sérum. De plus, il est notoire que par la méthode des dilutions, les sérums d'enfants se montrent beaucoup moins actifs que ceux des adultes. Rappelons que nous trouvions dans les dilutions pratiquées, du reste avec les mêmes hématies II, des chiffres de $1/50^e$, $1/30^e$, $1/50^e$, $1/20^e$, $1/18^e$, etc...

Nous verrons que certains auteurs rapportent qu'ils ont pratiqué des transfusions sanguines à des enfants sans se préoccuper du groupe maternel, et sans que cette opération ne paraisse dangereuse. Une des raisons de cette innocuité réside peut-être dans le faible pouvoir agglutinant du sang de nourrisson.

Telles sont l'ensemble des recherches que nous avons effectuées pour préciser l'étude des groupes sanguins de la première enfance,

Pratiquement, si l'on s'en rapporte à ces résultats, et si l'on envisage la question de la transfusion sanguine, on doit conclure que, contrairement à ce que l'on a pu écrire, l'enfant possède un groupe sanguin dès la naissance, celui-ci n'est pas obligatoirement analogue à celui de la mère, qu'il y a groupe différent dans 40 % des cas et incompatibilité sanguine dans 24 % au plus.

Ce chiffre, du reste, doit être à nouveau discuté, car parmi ces 24 % de cas dans lesquels le sang du nourrisson risque d'agglutiner les hématies de la mère, il y a un certain nombre d'entre eux où le sérum de nourrisson ne contenant pas d'agglutinines, autorise la transfusion sans danger.

Cette éventualité, nous l'avons vu, se rencontre surtout chez le tout jeune enfant, où l'absence totale d'agglutinines est fréquente et devient beaucoup plus rare entre 6 mois et 1 année.

De toute façon ce n'est qu'une étude du sérum avec des hématies étalonnées, difficiles à conserver, qui permet de dépister ces absences d'agglutinines.

En pratique donc, cette dernière recherche ne pouvant être faite, *il faut systématiquement se préoccuper de la compatibilité sanguine*. Nous maintenons cette attitude malgré les faits et l'opinion des auteurs suivants.

Certains praticiens ont pu, en effet, croyant que le nourrisson n'avait pas de groupe sanguin, impunément se servir du sang de la mère et le transfuser à l'enfant, sans qu'il ne survienne d'incidents. Il est

fort probable qu'il tombait dans le 76 % de compatibilité sanguine fœto-maternelle.

D'autres auteurs ayant également constaté la fréquence du manque d'agglutinines ont pratiqué la transfusion de la mère à l'enfant sans tenir compte des groupes — c'est un abus qui peut être dangereux — surtout après l'âge de 3 mois. De Biasi signale que cette technique a été employée au Harlem Hospital sans aucun incident ; Cherry et Langrock ne trouvant pas d'agglutinines chez 30 enfants, concluent à la transfusion de la mère à l'enfant sans test préalable. Cette technique nous paraît hasardeuse.

Nous sommes amenés maintenant à confronter nos recherches à celles de différents auteurs.

Halban en 1900 le premier, dans le sang du cordon, mit en évidence les agglutinines dans le sérum, car celui-ci agglutinait les globules rouges maternels. Leur apparition spontanée lui faisait proposer de dénommer ces propriétés des « idio-isoagglutinines ».

Mais il admettait aussi que le passage de ces substances n'était pas nécessaire de la mère à l'enfant.

En 1902, Decastello et Sturli concluaient, dans leur article sur l'isoagglutination que les agglutinines apparaissent en premier lieu, et que les caractères des hématies se précisaient par la suite. Cette conclusion va à l'encontre de nos résultats : l'agglutinine peut être absente pendant des mois (un cas jusqu'à 13 mois) tandis que les agglutinogènes se rencontrent dès la naissance et existaient même chez le fœtus — Von Graff et Von Zubrzycki confirmèrent la conclusion de Decastello,

Mais la plupart des auteurs admettent l'opinion qui découle de nos résultats. Becki a même pensé à utiliser cette différence entre les sérums du nouveau-né et de l'adulte dans un but médico-légal. Ce serait là une erreur puisque l'on peut observer des agglutinines même dans le sang de cordon.

La plupart des auteurs (Von Dungern, Jones, Happ, De Biasi, Travlos, Le Rasle) ont trouvé les agglutinogènes dès la naissance — ainsi que nous l'avons observé — et Von Dungern les a rencontrées dans un embryon de 6 mois. D'après Pemberton les agglutinines seraient présentes dès les premières semaines. Von Dungern et Hirschfeld admettent qu'elles augmentent jusqu'à 2 ans.

Ottenberg a également établi que les agglutinines peuvent être absentes et n'apparaître qu'après plusieurs mois.

Jones, avec une technique plus précise, aurait trouvé la présence d'agglutinines dans 78 % des sangs de cordons, chiffre, qui comparés au nôtre et à celui de Happ, est considérable.

Jones également constate les sérums incomplets que nous avons signalés, mais tandis que, sur 63 cas, nous ne les avons rencontré que 4 fois, l'auteur les trouve dans 18, 3 % des cas.

Bruno de Biasi dans son étude a donné les chiffres de 54 % de mère et enfant de même groupe, et 46 % de groupes différents, avec incompatibilité totale dans 30 cas.

Chavasse donne le chiffre de 30 % pour les sangs de

nouveaux-nés totalement développés, ce qui nous paraît assez considérable.

Laffont et Gaujoux ont étudié les interréactions entre le sérum maternel et les globules rouges fœtaux et inversement ils prouvent l'existence d'agglutinines du sérum fœtal et admettent que celui-ci est peu agglutinant. Ils ne donnent pas de chiffres établissant ce dernier fait.

Le travail le plus important est celui de W. M. Happ, dont nous désirons rapporter les conclusions :

Le groupe de type adulte est rarement rencontré dans le sang du cordon. A la naissance les iso-agglutinines sont rarement présentes et le pourcentage augmente avec l'âge. Comme tous les auteurs il signale que les agglutinogènes précèdent les agglutinines, donc le groupe I est le premier formé et le groupe 4 en dernier.

Il admet aussi qu'avant l'apparition des agglutinines le groupe est susceptible de changer par l'apparition d'agglutinogène.

Quoiqu'il existe des isoagglutinines dans le lait, analogues à celles du sang, il ne croit pas à leur transmission par l'allaitement.

Il propose le test prétransfusionnel, en cas de transfusion de la mère à l'enfant.

Nous ne croyons pas pour notre part que le groupe 4 soit le dernier formé, il n'y a pas de règles aussi schématiques, il est des cas en effet où dès la naissance, ou peu après, un groupe 4 complet est rencontré.

Les résultats de Happ quant à la fréquence des agglutinines avec l'âge, se rapprochent de nos chiffres.

De 2 à 3 mois 33 %, 3 à 6 mois 36, 3 %, 6, 12 mois 69, 5 % de 1 à 2 ans 96, 8 %.

Rappelons nos pourcentages, de la naissance à 3 mois : 31 %, de 3 à 6 mois : 50 % de 6 à 12 mois : 75 % de 1 à 2 ans : 91 % :

INFLUENCE DE LA MÈRE SUR LE GROUPE SANGUIN DE L'ENFANT

On peut supposer tout d'abord qu'il y a passage de substances agglutinantes de la mère au fœtus ou à l'enfant. La transmission pourrait s'effectuer par la voie placentaire ou par l'allaitement. On sait en effet que le passage placentaire est essentiel pour les substances physiologiquement utiles au fœtus, ainsi que pour expliquer la transmission des anticorps de la mère à l'enfant.

Mais il ne faut pas considérer le placenta comme une membrane où les passages, d'une circulation à l'autre, sont obligatoires. Les anticorps maternels pour certains d'entre eux, sont parfaitement retenus par le placenta, et au-delà de celui-ci, au niveau du fœtus, des substances indépendantes de la mère, apparaissent et individualisent l'organisme en formation.

La physiologie du placenta apprend que les échanges fœto-maternels ne sont pas toujours aussi intenses, ils varient à l'âge de la grossesse car les besoins du fœtus se modifient. Le filtre placentaire par ailleurs ne joue pas un rôle inerte, mécanique, mais choisit et même

modifie les substances qui se présentent au passage.

Et cependant certains anticorps ou virus passent à travers ce filtre placentaire. Achard met en évidence les agglutinines du bacille d'Eberth chez le nouveau né dont la mère typhique présente un taux d'agglutination très élevé ; par la suite la réaction chez l'enfant décroît pour disparaître.

Chez les nouveaux-nés, 93 % des Schick est négatif, c'est dire qu'ils ont des antitoxines diphtériques, mais celles-ci disparaissent et à 12 mois 91 % des enfants réagissent positivement.

Robert Debré et Lelong ont démontré que les anticorps tuberculeux passant au fœtus étaient concentrés par le placenta ; par la suite ces substances étaient éliminées au cours des premières semaines.

Tous ces rappels peuvent être en faveur du passage des éléments d'iso-agglutination de la mère à l'enfant ; en réalité cette conception est à rejeter entièrement. Car dans 40 % des cas mères et enfants ne sont pas du même groupe, et de plus, chez les jumeaux les groupes peuvent différer. Chavasse a rencontré un cas où les 2 enfants étaient de groupe différant entre eux ainsi qu'avec celui de leur mère.

De plus le rôle de l'hérédité paternelle serait quant au groupe sanguin fatalement écarté, et nous signalerons plus loin les caractères héréditaires de l'iso agglutination.

La transmission par l'allaitement ne paraît pas plus probable. Sans doute Happ a trouvé les iso agglutinines dans le lait, identiques à celles du sang. Langer fit la même observation.

De plus le passage à l'enfant, d'anticorps par le lait de la mère, est montré par Ehrlich pour la toxine diphtérique et tétanique, Widal et Sicard (1897), Castaigne, Landouzy et Griffon ont observé le passage de l'agglutinine typhique à l'enfant par cette voie.

Mais d'une part les iso-agglutinines peuvent exister dans le lait absorbé sans que l'on puisse les mettre en évidence dans le sang du nourrisson, ainsi que nous l'avons rencontré.

D'autre part, l'influence de l'allaitement artificiel ne se traduit pas par l'absence d'agglutinines chez l'enfant.

En définitive, il nous paraît plus probable d'admettre que le passage des éléments d'isoagglutination de la mère à l'enfant ne se produit, ni par l'une ni par l'autre voie.

Cette théorie n'expliquerait ni les nombreuses exceptions, ni le fait dûment constaté des groupes incomplets. Pourquoi certains éléments d'isoagglutination passeraient-ils, tandis que d'autres seraient retenus, ces derniers n'apparaissant qu'au cours de la première année de la vie.

Au surplus l'influence paternelle est négligée par cette conception.

Il s'agit beaucoup plus de substances se créant au niveau du fœtus ou de l'enfant, et qui caractérisent peu à peu son tissu sanguin, *la double influence de la mère et du père reste indéniable, dans la transmission de ce caractère héréditaire.*

DÉDUCTIONS DE L'ÉTUDE DES GROUPES SANGUINS DE L'ENFANT

Nous avons déjà insisté sur l'application pratique majeure de ces considérations, nous voulons dire, la transfusion sanguine entre mère et enfant.

Il en existe d'autres intéressant soit l'accoucheur soit le médecin légiste.

1° Certains auteurs ont voulu faire jouer un rôle essentiel dans la pathogénie des accidents toxiques survenant au cours de la grossesse.

Mac Quarrie en 1923 montrait que la toxémie gravidique est 16 fois et demie plus fréquente quand il y a incompatibilité fœto-maternelle, tandis que lorsqu'il y a compatibilité, il n'y a toxémie que dans 3, 8 % des cas. Le passage du sang fœtal se produisant accidentellement au niveau du placenta, déterminerait d'après Mac Quarrie des réactions liées à l'incompatibilité et il met en parallèle les signes cliniques et anatomiques de l'éclampsie et ceux des accidents par incompatibilité sanguine.

Mais ces faits sont discutables, et les statistiques des auteurs ne confirment pas cette hypothèse. W. M. Allens conclut différemment, Travlos n'a pas trouvé de relation évidente entre les accidents toxiques de la grossesse et l'incompatibilité fœto-maternelle. Cathala et Le Rasle trouvent dans 15 à 20 % l'agglutination des hématies fœtales par le sérum maternel, mais dans les accidents gravidiques il n'y avait pas,

dans la majorité des cas, d'incompatibilité sanguine.

Cette pathogénie doit donc être rejetée.

2^e Elle ne joue pas non plus la mort *in utero* du fœtus, et la débilité congénitale (Travlos).

3^e *Hérédité des groupes sanguins. Influence paternelle, recherche de la paternité.*

L'individualité sanguine est due aux éléments d'iso-agglutination, mais avant tout aux agglutinogènes, ceux-ci ont un caractère héréditaire certain.

L'étude des familles quant à leur groupe aboutit, d'après un certain nombre d'auteurs, à la transmission des agglutinogènes suivant les lois de Mendel, pour d'autres à des conclusions différentes.

Von Dungern et Hirschfeld en 1910 ont remarqué que les agglutinogènes A ou B ou les deux, ne se retrouvent chez un enfant que s'ils existaient chez les parents.

Quand un des agglutinogènes existe chez les 2 parents il se retrouve dans la plupart des enfants ; si un seul des parents les possèdent quelques enfants en héritent. Si l'agglutinogène est absent chez des parents jamais aucun des enfants ne le possède.

Cette transmission est conforme aux lois de Mendel. Ces auteurs considèrent des caractères A et N A (non transmission), B et N B — comme étant tout à fait indépendants les uns des autres ; suivant la comparaison de Ottenberg A et N A seraient noir et blanc ; B et N B peuvent se comparer avec des caractères différents indépendants comme grand et court, Mais dans l'apparition de A ou N A chez les descendants, (A transmis N A récessif),

c'est A qui prédomine, B sera également dominant sur N B.

En résumé au point de vue médico-légal le caractère A ou B chez un enfant doit se retrouver chez la mère ou le père.

Trois possibilités sont à envisager, comme le signale Douris.

1° Les 2 parents possèdent A, ils transmettent A ;

2° Les 2 parents sont N A, l'individu sera N A ;

3° L'un des parents est A, l'autre N A, l'individu est hybride ; suivant les lois de Mendel il existera chez lui les 2 caractères A, N A mais avec prédominance de A.

Donc un caractère A ou B peut *se transmettre* ou *ne pas se transmettre*. Par exemple un sujet de groupe I (A B) peut avoir pour ascendant un parent de groupe I (A B) ou l'un II (A) et l'autre III (B).

De même les 2 agglutinogènes (A et B) de ce sujet, peuvent se transmettre tous les deux (A et B) ou bien l'un d'eux A seulement (A prédominant, N A récessif) ou B seulement, à moins qu'aucun des 2 agglutinogènes se soit transmis.

Nous allons envisager les unions possibles et les descendances et vérifier ainsi la légitimité de la paternité, mais remarquons d'emblée que vu le grand nombre de groupes analogues la démonstration n'est pas toujours valable. Ainsi si l'on trouve que le Père légitime doit être du groupe 2 ou 4, le père illégitime peut être, par hasard, du groupe 2 ou 4, étant donné la fréquence de ces groupes. Ceci réduit singulièrement

cette méthode. De plus nous verrons que certaines éventualités ne permettent pas de conclure.

TABLEAU XXIII

Descendance légitime

UNION DE :	PEUT DONNER :
I (ab) + n'importe quel groupe	tous les groupes, a ou b, ou ab, ou o
II (b) et III (a)	tous les groupes
II (b) et + II (b)	II (b) ou IV (o)
III (a) et III (a)	III (a) et IV (o)
II (b) + IV (o)	II (b) et IV (o)
III (a) + IV (o)	III (a) ou IV (o)
IV (o) et IV (o)	IV (o)

Signalons quelques considérations essentielles au sujet de l'application pratique : le groupe 4 (o), est le plus fréquent ou le deviendra puisqu'il peut résulter de l'une quelconque des combinaisons précédentes. De même la présence d'un sujet 1 (ab) peut donner l'un des 4 groupes, ce qui risque de créer de nouvelles erreurs.

TABLEAU XXIV

Descendance illégitime

L'enfant peut être déclaré illégitime

Mère	Père supposé	Enfant
IV (o)	IV (o)	II (b) III (a) ou I (ab)
IV (o)	II (b)	III (a) I (ab)
IV (o)	III (a)	II (b) I (ab)
II (b)	IV (o)	III (a) I (ab)
II (b)	II (b)	III (a) I (ab)
III (a)	IV (o)	II (b) I (ab)
III (a)	III (a)	II (b) I (ab)

Donc pratiquement toutes les vérifications désirables en cas de discussion de la paternité ne sont pas possibles. L'étude des groupes sanguins ne pourra qu'orienter dans certaines unions, seuls les enfants dont le groupe est celui de la 3^e colonne du tableau précédent sont illégitimes.

Von Dungern Hirschfeld, Mino, Dyke ont trouvé les familles qui obéissaient au premier tableau (enfants légitimes). Pour eux l'hérédité subit les lois de Mendel.

La deuxième opinion discute ces conclusions. Buchanan montre que la survenue d'« hétérozygotes », sujets hybrides, qui peut transmettre un caractère de la génération qui précède, à celle qui suit, sans les présenter eux-mêmes. D'après lui, il faudrait étudier les parents et 4 grands parents. Duvoir et Dervieux semblent pencher vers cette dernière opinion.

CONCLUSIONS

I. — Isoagglutination

1. Elle a permis d'envisager la division des sangs en quatre groupes I, II, III et IV (Moss). Cette conception est basée sur les inter-réactions entre les sangs d'un certain nombre de sujets. Ne sont considérés d'un même groupe que les individus ayant un sérum et des hématies identiques de telle sorte qu'il ne peut y avoir entre deux sangs du même groupe aucune isoagglutination, en d'autres termes, ces deux sangs sont compatibles.

Cette « individualité sanguine » (Lattès) paraît découler d'une correspondance fixe entre les substances agglutinantes du sérum (agglutinines) et celles des hématies (agglutinogènes). De ce fait, l'isoagglutination est spécifique. Il faut supposer deux paires d'éléments a b (agglutinogènes) A B (agglutinines).

2. Certains sangs étudiés n'ont pas présenté les caractéristiques nécessaires pour entrer dans ce cadre classique des quatre groupes sanguins ; il y avait

absence d'éléments d'isoagglutination (agglutinine ou agglutinogène) parfois aussi les réactions faisaient supposer l'existence d'éléments supplémentaires.

Ce sont ces groupes ambigus, ainsi que certains accidents de transfusions pratiquées suivant la théorie des 4 groupes, qui ont fait naître la discussion de la pluralité des groupes sanguins. Cette pluralité admise par de nombreux auteurs américains est rejetée par Lattès Cavazzuti, Mino, qui font valoir les propriétés quantitatives des agglutinines ou des agglutinogènes (teneur quantitative, pouvoir antigéniques).

Notre opinion pour ces faits que nous avons également observés, est que, dans les applications de l'isoagglutination, la seule préoccupation doit être la recherche de la compatibilité sanguine ou de l'incompatibilité par réaction d'un sang vis-à-vis d'un autre. Tous les sangs en effet ne semblent pas entrer dans une des quatre catégories classiques.

Il serait du reste surprenant que l'isoagglutination puisse se résumer en quatre possibilités biologiques.

3. La pseudo-agglutination est une grave cause d'erreur dans les expériences : elle n'a aucune spécificité et paraît totalement indépendante de l'isoagglutination. *Il nous semble que l'examen microscopique peut seul différencier la vraie de la fausse réaction.*

Nos recherches sur l'épreuve du kaolin préconisée par Falgairolle, qui cherche à éviter la fausse agglutination nous ont montré l'irrégularité de ses résultats ; elle n'offre donc pas une sécurité suffisante. Sans doute elle

fait virer des fausses réactions, mais dans certains cas (fines agglutinations vraies ou même agglutinats volumineux) elle a pu détruire une réaction légitime.

Pour faire perdre à un sérum son pouvoir pseudo-agglutinant, la méthode du vieillissement à la température du laboratoire pendant une semaine paraît supérieure à celle du chauffage à 37° pendant 24 heures préconisée par Lattès.

En pratique, pour la préparation de sérums-étalons, il faut d'une part rejeter tout sérum pseudo-agglutinant (épreuve microscopique préalable avec des globules rouges du groupe IV).

Par ailleurs il faut étudier la teneur en agglutinine du sérum vis-à-vis d'une variété d'hématies-étalonnées. Nous avons trouvé ainsi par la méthode des dilutions, des variations allant du 1/18 au 1/30 dans des conditions de température et de durée déterminées (chiffres relatifs).

II. — Techniques

1) La méthode directe de la recherche de l'isoagglutination offre le plus de sécurité, elle élimine en effet l'emploi de sérums étalons dont les qualités peuvent varier ou être douteuses ; elle ne repose pas sur la théorie des quatre groupes sanguins, qui présente des exceptions.

2) La méthode indirecte, dont la plus usitée, celle de Beth-Vincent, nous a paru très incertaine, d'après les résultats obtenus en confrontant un échantillon d'héma-

ties vis-à-vis de 3 ou 4 séries de sérums-étalons. Quelle que soit l'interprétation de ces faits ils amoindrissent la valeur de cette technique si répandue.

Elle ne tient pas compte de certains facteurs, ni de certaines erreurs : pseudo-agglutination (visible à l'examen microscopique), agglutination faible, lente à survenir. Elle ne renseigne nullement sur les groupes intermédiaires. Elle donne des résultats rapides mais grossiers. Le changement de groupe décrit par certains auteurs peut parfois s'expliquer par l'inconstance de la méthode de Beth-Vincent puisque le changement des sérums étalons suffit à donner des résultats variables.

III. — Groupes sanguins du nouveau-né

1) Les groupes sanguins d'un enfant ne sont pas obligatoirement celui de la mère. Identité dans 60 %, différence dans 40 %. Dans ces cas la mère était le plus souvent (18 fois) du groupe 2 l'enfant du groupe 4 ; ou encore la mère (14 fois) était du groupe IV, et l'enfant du groupe 2.

Malgré ces dissemblances, le pourcentage des groupes chez l'enfant est le même que celui trouvé chez les mères.

Le taux est également analogue chez les nourrissons malades, et chez les nourrissons sains.

2) Le chiffre de 40 % indiquant les cas où les groupes fœto-maternels diffèrent, n'est pas celui de l'*incompatibilité biologique*. Celle-ci est donnée par les cas où le sé-

rum de l'enfant agglutine les globules rouges de la mère et le chiffre tombe à 24 %. Ce chiffre doit être discuté, car souvent les agglutinines du sérum du nourrisson ne sont pas encore présentes, et l'enfant peut alors recevoir des globules rouges quelconques, puisqu'il se comporte comme un récepteur universel.

Donc l'incompatibilité de l'enfant vis-à-vis du sang de la mère est inférieure à 24 %.

3) Sauf de rares exceptions, l'agglutinogène des hématies était toujours présente dès la naissance, et distribué d'une manière telle, que l'on pouvait grouper l'enfant par la méthode indirecte, Beth-Vincent, tout comme un sang adulte.

La différence essentielle provenait dans l'absence totale ou partielle d'agglutinines du sérum et la faible teneur en substances agglutinantes de ces sérums d'enfants.

De la naissance à 3 mois, 31 % des sérums possédaient des agglutinines, les autres étaient inactifs.

De 3 mois à 6 mois 50 %, de 6 à 12 mois, 75 % enfin de 1 à 2 années 91 % des sérums d'enfants possédaient leurs agglutinines.

Le groupe est dès la fin de la première année presque toujours complet ou complété.

4) Rarement, 4 fois sur 65 cas, nous avons observé des sangs dont la teneur en agglutinine était incomplète (Groupes incomplets). Il s'agissait de sang IV ou

l'une des 2 agglutinines était absente. *Cette forme infantile, par sa persistance, explique peut-être les groupes ambigus de l'adulte.*

5) D'après les rares exceptions que nous avons pu étudier, il nous a semblé que l'agglutinine du groupe III apparaît plus précocement que celle du groupe II (3 fois sur 4) ; l'agglutinogène du groupe II apparaît avant celui du groupe III (2 fois sur 3).

6) La puissance des agglutinines dans le sérum de l'enfant paraît très inférieure à celle de l'adulte (Méthode des dilutions des sérums, hématies témoins). La dilution chez l'adulte nous a permis de trouver des taux allant jusqu'à $1/20^o$, $1/50^o$, tandis que chez l'enfant l'examen fait dans les mêmes conditions, donnait le chiffre de $1/4$.

7) En cas de transfusion au nourrisson du sang de la mère, quoiqu'il puisse y avoir *a priori* identité du groupe dans 60 % des cas, *l'étude préalable des groupes sanguins est de rigueur.*

Il n'y a, il est vrai, que 24 % d'incompatibilité et encore celle-ci provient-elle d'agglutinines peu puissantes. Néanmoins on peut voir survenir des accidents chaque fois qu'il y a incompatibilité sanguine.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président,
Ch. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

ASHBY. — *J. Exp. Médic.* 34, 147, 1921.

ALLEN W. M. — Interagglutination of Maternal and fetal blood in late toxemias of pregnancy (*Bulletin Johns Hopkins Hosp.* XXXVIII, march 1926.)

BREM W. M. — *J. A. M. A.* 1916, LXVII, 190.

BAYLISS W. M. — *Brit. J. Exp. Pathol.* 1920, I, 1.

BOWCOCK H. M. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1921, XXXII, 83.

BAIS W. J. and VERHOEFA. W. — On the biochemical index of various races in the East Indian Archipelago (*Journal of Immunology*, 1924, IX, p. 383.)

BENDA R. et LECLERC R. — Quelques remarques nouvelles au sujet des transfusions de sang citraté (*Presse médicale*, n° 54, 1926).

BUCHANAN J. A. — Médico légal, human blood grouping. *J. A. M. A.* t. LXXVIII, 14 janv. 1922 p. 89 ; 16 juil. 1922, t. LXXIX, p. 180.

BERNSTEIN F. *Zeitsch. f. indikt.* 1925, 237.

BADINO P. — *Polictinico* 33, 29 mars 1926.

BOUCHET. — Groupes sanguins chez le nourrisson (*C. R. S. Biologie* 15 janv 1926.)

BIASI de (Bruno). — Etudes sur les iso-agglutinines du sang du nouveau-né *Journal of the Am. med. Ass.* 24 nov. 1923.)

CLOUGH M. C. and RICHTER J. M. — *Bulletin Johns Hopkins Hosp.*, 1918, XXIX, 86.

CABRERA Cristina and WADE H. W. — On the iso-agglutination group. percentages of Filipino Bloods. *Journ. Philippine Islands Med. Assoc.* 1921, I, 100.)

CHERRY T. H. and LANGROCK, J. A. M. A. 1916, LXXI, 626.

COCA Arthur F and KLEIN HYMAN: A hitherto undescribed pair of iso-agglutination éléments in human beeing.

COCA (Arthur F. Deiber (Olin): A study of the occurence of the blood Groups among the American Indians (*Journal of Immunology*, 8, 1923, p. 487).

COCA Arthur F.) — *Essentials of Immunology*, (Williams and Wilkins Co Baltimore, 1926.)

CATHALA et Le RASLE. — *Revue Française de Gynécologie et d'obstétrique*, 1925, vol. XX, p. 577.

CAMUS et PAGNIEZ. — *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, 2 mars 1901, p. 242.

CAMUS et PAGNIEZ. — Recherches sur les propriétés hémolytantes et hém-agglutinantes du sérum humain (*Archives internat de pharmacodynamie et thérapie*, 1902, vol. X, p. 369, 398.)

CHAVASSE. — The blood group in mother and child. *Brit. Med. Journ.* 1921, t. I, p. 641.)

DECASTELLO. (von) und Sturli A. — *Munchn. Med. Woch.* 1902, XLIX, 1090.

DRINKER C. K. and VITTINGHAM H. H. — *Arch. int. med.* 1919, XXIII, 133.

DUNGERN (Von) und HIRSCHFELD. — *Zeitsch. f. immunitats f. orig.* 1910, IV, 531.

DUNGERN (Von) und HIRSCHFELD L. — *Zeitsch. f. Immunitats f. orig.* 1910, VI, 284.

DEBRÉ (Robert). LAMY (Maurice), et BAUDRY C. — Sur une famille de sujets atteints d'ictère hémolytique congénital (*Bulletin de la Société Médicale des hôpitaux de Paris*, 1926, n° 22, p. 1023).

DEBRÉ (Robert) et HAMBURGER M. — Les groupes sanguins du nourrisson (*Comptes-rendus de la Société de Biologie*, séance du 8 mai 1926.)

DOURIS R. — Applications médico-légales des groupes sanguins humains ; discussion de paternité *Bulletin de Pharm.* février 1923, p. 90.)

DERVIEUX. — Procédé de diagnostic individuel du sang et du sperme (*C. R. Acad. des Sc.*, t. CLXXII, p. 1384, 1921.)

DUVOIR. — Le problème de la paternité (*La Médecine*, n° 7, avril 1924.)

DUVOIR et DERVIEUX. — A propos des groupes sanguins. *La Médecine*, Paris 1924-1925, 6^e année, n° 1, p. 25-27.

DYKE. — *Lancet*, 25 mars 1922.

EISENBERG Philipp. — *Wien. Klin. Woch.* 1901 ; XIV, 1026.

EPSTEIN J. — Sur une condition essentielle pour la réussite des greffes homoplastiques et de la parabiose (*Progrès Médical*, n° 19, 10 mai 1924.

EPSTEIN A. A. and OTTENBERG R. A. — *Proced. N. Y. Pathol. Society*, 1908, VIII, 117.

EHRLICH P., und MORGENROTH J. — *Berliner Klin. Woch.*, 1900, XXXVII, 453.

EDEN R. — Changements de groupe déterminés par les médicaments et l'anesthésie (*Deutsche Mediz. Wochenschrift*, 19 janvier 1922).

FISHBEIN M. J. — *Journal inf. dis.*, 1913, XII, 133-139.

FUKAMACHI (Ozumi). — On the biochemical race index of Koreans, Manchus and Japanese (*Journal of Immunology*, 8, 1923, p. 292).

FALGAIROLLE P. — Réhabilitation des quatre groupes sanguins (*Comptes-rendus de la Société de Biologie*, séance du 27 mars 1926).

GUTHRIE C. G. and HUCK J. G. — On the existence of more than four iso-agglutinin groups in human blood (*Johns Hopkins Hosp. Bulletin*, febr., march, april 1923).

GUTHRIE C. G. and PESSEL. — *Johns Hopkins Hosp. Bulletin*, 1924.

GIRAUD. — Les groupes sanguins (*Presse Médicale*, 16 janvier 1919).

HEKTOEN LUDWIG. — *Journ. inf. dis.*, 1907, IV, 297.

HAPP W. H. — *Journ. Exp. Med.*, 1920, XXXI, 313.

HIRSCHFELD L. — *Journ. of. Imm.*, 1921, VI, 419).

HOOKE S. B. and ANDERSON and HIRSCHFELD H. — Serological differences between the blood of different races (*Lancet*, London, 1919, 41, p. 675).

HALBAN J. — *Wiener Klin. Woch.*, 1900, XIII, 545.

HESSER (Sixten). — Serological studies of human red corpuscles (*Acta Medica Scandinavica*, Supplementum IX, 1924).

HIRSCHFELD L. et HIRSCHFELD H. — *L'anthropologie*, 1918-19, XXIX, 505.

HIRSCHFELD et PRZESMIEKI. — *C. R. de la Société de Biologie*, 1923, 89, n° 37, 1360

INGEBRITSEN R. — *Münch. Med. Woch.* 1912, 59, 1475.

ISAACS (Raphaël). — A quantitative analysis of hémogglutination and hémolysis (*Journal of Immunology*, 1924, IX, p. 95).

JANSKY J. — Hamatologiste studien bei Psychotikern (*Sbornik Klinický*, 1907, VIII, 85, analysé dans le *Jahresb für neurol. und Psych.*, 1907).

JEANBRAU et GIRAUD. — Accidents de la transfusion (*Journal méd. français*, mai 1919).

FR. JEWELL. — The influence of température upon the agglutination of the red blood corpuscles (*Journal of imm.*, 6, 1921, p. 445).

KOECKERT H. L. — *Journ. Imm.*, 1920, V, 529.

KAHN M. H. and OTTENBERG R. — *Journal of exp. Med.* 1911, XIII, 536.

KLINE B. S., ECKER E. E. and YOUNG A. M. — The incidence of 2 types of gr. II human red blood cells (*Journal of Immanology*, 10, 1925, p. 595).

KILGORE A. R. and LIU (J. Hira). — *China Medical Journal*, 1918, 32, 21.

KEITH A. — *The Antiquity of man*, London 2nd édition, 1923.

KOLMER J. — *Infection, Immunity and biologic therapy*, 3nd édition, 1923.

LANDSTEINER KARL. — Zur kenntnis der antifermentativen lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe (*Centralblatt f. Bakt.*, t. I, 1900, XXVII, 337).

LANDSTEINER K. — *Wien. Kl. Woch.*, 1901, XIV, 1132.

LANGER J. — *Abt. für int. med.*, 1903, XXIV, n° 111.

LIU J. HENG and Wang H. S. — Isoagglutin. tests on 1000 Chinese blood (*Nat. Med. Journ. China*, 1920, VI, 118).

LANDSTEINER K. and DAN H. WITT. — Observations on the human blood groups (*Journal of Immunology*, XI, march 1926, n° 3).

LATTES. — Quanti sono i gruppi sanguigni ? (*Policlinico*). 1924.

LATTES Leone et CAVAZZUTI (Alfonso). — Sur l'existence d'un 3^e élément d'isoagglutination (*Journal of immunology*, 9, 1924, p. 407).

LEVENE (PH.) and MABEE (Jennie). — A dangerous « universal donor » detected by the direct matching of blood, *Journal of Immunology*, vol. 8, 1923, p. 425.

LANDSTEINER K. and MILLER (C. Philipp). — Serological studies on the blood of the Primates (*Journal experim. med.* 42, 1923, p. 841).

LANDSTEINER K. and Van Der SCHEER (James). — Serological examination of a species hybrid. (*Journal of Immunology* 1924, IX, p. 213).

LANDSTEINER K. and MILLER C. P. — *Proc. Société Exp. Biol. Med.* 1924, 22, 100.

LANDSTEINER K. and MILLER C. P. — *Science* 1925, 61, 492.

LANDSTEINER K. and Van der SCHEER. — *Journal Exp. Méd.* 1925, 42, 123, *Proc. Soc. Exp. B. and M.* 1925, 22, 289.

LE RASLE (H). — Les groupes sanguins et leur importance dans la transfusion du sang. (*Thèse Paris*, 1926, n° 380. *Arnette Editeur*).

LATTES (Leone). — La Individualita del sangue nella biologia, nella clinica, e nella medicina legale (*Messine*, 1923. I vol. (G. Principato).

MOSS W. L. — *Tr. Assoc. Am. phys.* 1909, XXIV, 419
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1910, XXI, 63, 1911, XXII, 238.
J. A. M. A., 1917, LXVIII, 1905.

MINOT G. R. — *Boston Med. and Surg. Journal*, 1916, CLXXIV, 667.

MELENAY H. E. — *Am. J. Med. Sc.*, 1917, CLIV, 733.

MAC CLURE etc... — *Bull. j. Hopk. Hosp.* 1917, XXVIII, 99.

MAC DOWELL and HUBBARD. — *Proc Soc. Experim Biol. and Medecin*, 1922, 20, 93.

MC QUARRIE (Irvine). — Iso-agglutination in new-born infants and their mothers. A possible relationship between interagglutination and the toxemias of pregnancy (*Bulletin Johns Hopkins Hôsp*; XXXIV, 1923, p. 51).

PAUCHET et BÉCART. — La transfusion du sang, Paris 1924.

MOUZON. — Recherches récentes sur les groupes sanguins (*Presse Médicale*, 16 juin 1923, p. 541).

MEYER (Kurt) und ZISKOVEN (Hedwig): — Über die konstanz der agglutinatorischen Bluttypen des Menschen und die praktische Bedeutung der bluttypenbestimmung. (*Mediz. Klinik*, 2 janvier 1923, p. 87).

MICHON — Comptes rendus, *Société de Biologie*, 1924.

MINO (Prospero). — Ricerche sulla modificabilità dei gruppi sanguigni (*La Riforma medica*, 22 janv. 1923, t. XXXIX, p. 75). Quanti sono i gruppi Sanguigni umani? *Ibid*, 23 avril 1923, p. 386 389.

NIGG (Clara. — A study of the blood groups among the American Indians (*Journal of Immunology*, XI, a april 26, n° 4).

OTTENBERG R and FRIEDMAN. — *Journ. Exp. Med.* 1911, XIII, 425

OTTENBERG R. and JOHNSON Alice : — An Hitherto undescribed anomaly in blood groups (*Journal of Immunology* XII, p. 35, July 1926).

OHNESORGE V. — *Zentralblatt f. Gynæk*, 49, 1925, 2884.

OTTENBERG (Reuben). — Hereditary blood qualities-Medico-legal application of human blood grouping. (*Journal of Immunology*, 6, 1921, p. 363).

OTTENBERG R. — *J. A. M. A.* 6, 78, 1922, p. 873.

OTTENBERG R. — Hereditary quality, statistical considerations. *Journal of Immunology*, 8, 1923, p. II.

PAGNIEZ (Ph). — Action exercée sur les globules rouges par quelques liquides normaux ou pathologiques de l'organisme.

PRZESMICKI. — Société de Médecine Expérimentale de Varsovie, 1923, I, n° 2-3.

ROUS PEYTON and TURNER J. R. — *J. Exp. Med.* 1915. XXIII, 219.

ROHDENBERG. — *Proc. Soc. Experim. Biol. and Medicin*, 1920, 17, 82.

Ruh H. O. and Mc CLELLAND J. E. — Intra-péritoneal transfusion in infants (*Ohio State Medical Journal*, t. XIX, 780, 1923).

SHATTOCK (Samuel G.). — Chromocyte clumping in acute pneumonia and certain other diseases, and the significance of the buffy coat in the shed blood (*Tr. Path. Soc. London* 1899, L, 279). Voir aussi *Journal Patho. and Bact.* 1900, VI, 303.

SCHUTZE H. — *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1921, II, 26.

SHENK F. — *Monatschr. Geb. u. Gynäk*, 1909, XIX, 458, 344, 568.

SHENK F. — *Münchn. Med. Woch.*, 1905, 1, III, 1623.

SONNTAG Ch. F. — *The morphology and evolution of the apes and man* (London, 1924).

SNYDER (Lawrence H.). — Iso-Hémagglutinins in rabbits (*Journal of Immunology*, IX, n° 1, 1924, p. 45).

SIPERSTEIN D. M. and SANSBY J. M. — Intra péritoneal transfusion with citrated blood (*American Journal of diseases of children*, t. XXV, p. 107, and 202, 1923 ; *J. A. M. A.*, t. LXXX, 1763, 1923).

SANFORD. — *Collected papers of the Mayo clinic*, VIII, 1916 ; (*J. A. M. A.*, 1916, p. 808) ; (*Lancet*, 1917. 37, p. 698) ; (*J. A. M. A.*, 27 avril 1918).

SCHUTZE. — *Br. Journal Exp. Path.*, 1921, 2. 26.

SCHILL F. et ADELSBERGER L. — *Zeitschrift f. Immunit.*, 1924, 40, 335.

STRASSMANN G. — Die bedeutung der Blutgruppen bestimmung für die gerichtliche Medizin (*Klin. Woch.*, Berlin, 25 novembre 1924, t. II, p. 2193).

THALHEIMER W. — *J. A. M. A.*, 1921, LXXVI, 1345.

UNGER L. J. — *J. A. M. A.*, 1921, LXXVI, 9.

TRAVLOS. — Etude sur l'incompatibilité sanguine entre la mère et le fœtus et ses rapports avec la toxémie gravidique (*Thèse Paris*, 1924).

VON GRAFF E. und ZUBISCAI J. — *Arch. Gynäk.*, 1911-12, XCV, 732.

VINCENT (Beth). — A rapid macroscopic agglutination test for blood groups and its value in testing donors par transfusion (*J. A. M. A.*, LXX, 1918, p. 1219).

VON DUNGERN und HIRSCHFELD L. — *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1910, a, LVII, p. 741.

VIGNES. — Sang du fœtus et du nouveau-né (*Paris Médical*, 1925, p. 565).

WEARN (Joseph T.) WARREN S. and AMES O. — The length of transfused erythrocytes in patients with primary and secondary anemia (*Arch. of internal medicine*, april 22. vol. 29, p. 527-538).

WALSH L. S. N. — The blood interrelations hip of horses, asses and mules (*Journal of Immunology* 1924, IX, p. 49).

WALSH L. S. N. — Hémagglutination in horses (*Journal of Immunology*, 1924, IX, p. 57).

WILLIAMS W. C. — Importance of blood groups in complement fixation reactions (*Journal Exp. Med.*, 32, 1920, p. 159).

WEIL (P. Emile) et ISCH WALL P. — Héoagglutinines des divers liquides de l'organisme (*Soc. de Biologie*, 27 janvier 1923, p. 173).

WEIL (P. Emile) et ISCH WALL P. — Les moyens d'éviter les accidents de la transfusion (*Bulletin médical*, 20-23 juin 1923).

WEIL (P. Emile) et ISCH-WALL. — *La transfusion du sang*, (Masson et C^{ie} édit, Paris 1925).

WEIL (P. Emile) et LAMY (Maurice). — Sur une cause d'erreur dans la détermination des groupes sanguins (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, t. XLVIII, n° 21, 1924).

WEINBERG et IONESCO-MIHAIESTI. — Agglutinines, hémoly-sines (*Traité du sang*, t. II, J. B. Baillière, 1921).

WALLICH et LEVADITI. — Recherches sur les réactions sanguines à considérer à propos de la transfusion du sang (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, t. LXXI. 28 avril 1914).

WEISSENBAACH (R.-J.). — *L'Hôpital*, octobre 1920.

Les syndromes anémiques et leur traitement, Paris 1924.

Presse Médicale, n° 81, 9 octobre 1926.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
<i>Chapitre Premier. — ISO-AGGLUTINATION</i>	19
Historique	20
Conception classique des 4 groupes sanguins	26
Pluralité des groupes	35
Action de la température.	47
Changement de groupe	50
Variations quantitatives des substances agglutinogènes-agglutinines.	52
La pseudo-agglutination	56
Nature des agglutinines	64
Conséquences pratiques	65
<i>Chapitre Second. — MÉTHODES DE RECHERCHE DE L'ISO-AGGLUTINATION</i>	69
Méthodes directes	72
Méthodes indirectes	81
Critique de la technique de Beth-Vincent	86
<i>Chapitre Troisième. — GROUPES SANGUINS AU COURS DE LA PREMIÈRE ENFANCE</i>	99
Rapport avec ceux de la mère	102
Fixité du groupe de l'enfant.	104
Incompatibilité biologique entre mère et enfant	106
Éléments d'iso-agglutination au cours de la première enfance	108

Groupes incomplets	112
Intensité de l'iso-agglutination chez le jeune enfant	116
Influence de la mère sur le groupe de l'enfant	122
Déductions de l'étude des groupes sanguins de l'enfant	125
CONCLUSIONS	130
BIBLIOGRAPHIE	137